

Die Verteilung der β -Oxy-Acyl-Dehydrogenase im menschlichen Organismus

Norbert Hilschmann

Aus der II.med.Klinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.Dr. G. B o d e c h t e l

DIE VERTEILUNG DER B - OXY -
A C Y L - D E H Y D R O G E N A S E I M
M E N S C H L I C H E N O R G A N I S M U S



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Norbert Hilschmann

aus
Erlangen

1957

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv.Doiz.Dr.Ö. W i e l a n d
Korreferent: Prof.Dr.Dr.G. B o d e c h t e l
Dekan: Prof.Dr.W. B ü n g e l e r
Tag der mündlichen Prüfung: 7.11.1957

I N H A L T

I. Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet des intermediären Fettstoffwechsels

II. Ziel der eigenen Untersuchungen

III. Methodik

IV. Ergebnisse

V. Zusammenfassung

VI. Diskussion

VII. Literatur

I. Reihe: Die Geschichte der Wissenschaften
des 19. Jahrhunderts

II. Teil der ersten Unterabteilung

III. Reihe

IV. Reihe

V. Reihe

VI. Reihe

Digitized by the Internet Archive
in 2026

- 3 -

I. NEUERE ERKENNTNISSE
=====

AUF DEM GEBIET DES
=====

INTERMEDIÄREN FETTSTOFFWECHSELS
=====

Wegen der bedeutenden Fortschritte, die in den letzten Jahren auf dem Gebiet des intermediären Stoffwechsels gemacht wurden, möchte ich eine Einführung in den heutigen Stand unserer Kenntnisse über den biologischen Ab- und Aufbau der Fette geben. Im Mittelpunkt der Betrachtung stehen die Fettsäuren; aber auch die Neutralfette, Phosphatide und Stereoidoide sollen Erwähnung finden. Hierbei muß der Vollständigkeit halber auch auf Tatsachen kurz eingegangen werden, die längst Allgemeingut geworden sind.

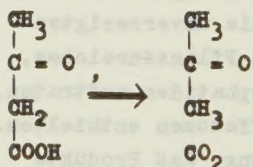
Schon früh war es aufgefallen, daß die unverzweigten Ketten höherer Fettsäuren des Tier- und Pflanzenreiches, wie sie in den Wachsen, Fetten und Phosphatiden auftraten, immer eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen enthielten. Diese Beobachtung führte zu der Vermutung, daß Produkte mit zwei Kohlenstoffatomen die Grundbausteine der Fettsäuren sein müßten.

Der erste, der einen exakten Beweis für diese Vermutung lieferte, war K n o o p (1). Er verfütterte phenylsubstituierte Fettsäure in homologer Folge von der Benzoesäure bis zur Phenylvaleriansäure. Im Harn der Versuchstiere fand er die Endprodukte des Abbaus, jeweils markiert durch den Phenylrest. Aus Phenylvaleriansäure, Phenylpropionsäure und Benzoesäure entstand immer Hippursäure, die mit Glykokoll gekoppelte Benzoesäure; aus Phenylbuttersäure und Phenyllessigsäure immer Phenacetursäure, die Glykokoll-Phenyllessigsäure.

Die Fettsäuren waren um 2 bzw. 4 C-Atome ärmer geworden und, wenn man eine successive Abspaltung von C_2 -Körpern annahm, so war jeweils das β -C-Atom zu einer Carbonsäure oxydiert worden.

In die gleiche Richtung wiesen die Arbeiten E m b - d e n s (2,3,4,5), der die überlebende Leber von der Buttersäure bis zur Caprinsäure (C_4 - C_{10}) durchströmte. Er stellte dabei fest, daß die Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl bis zur Propionsäure abgebaut wurden, solche mit gerader Zahl jedoch große Mengen Aceton bildeten.

Da wir unserem Organismus überwiegend geradzahlige Fettsäuren zur Verbrennung anbieten, wird auch hier die β -Oxydation mit nachfolgender Abspaltung der C_2 -Produkte glatt verlaufen bis auf die letzten 4 C-Atome. Diese werden zwar noch oxydiert, aber nicht mehr gespalten.



Die so entstandene Acetessigsäure spaltet spontan CO_2 ab und geht in Aceton über; eine Reaktion, die auch von anderen β -Ketosäuren bekannt war und im Reagenzglas durch Anilin beschleunigt werden konnte.

Weitere Bestätigungen fand die Theorie der β -Oxydation durch S n a p p e r, G r ü n b a u m, N e u b e r g (6,7) und schließlich auch noch durch D a k i n (8,9,10), dem es gelungen war, verschiedene Fettsäuren im Reagenzglas durch H_2O_2 bei Körpertemperatur in ähnlicher Weise abzubauen.

Die abgespaltenen C_2 -Produkte konnten nichts anderes sein als Essigsäure. Da man sie bei den Versuchen nie fand (11), nahm man an, daß sie vom lebenden Gewebe schnell zu CO_2 und H_2O abgebaut wurde.

Die Acetessigsäure bzw. das Aceton waren also der letzte Rest einer Fettsäure, den abzubauen der Organismus offenbar Schwierigkeiten hatte. Nach der Theorie konnte aus einer Fettsäure, gleichgültig welche Länge sie hat, immer nur ein Molekül Acetessigsäure bzw. Aceton entstehen.

Aber gerade daraus entstand der K n o o p'schen Theorie in ihrer bisherigen Fassung ein starker Einwand. Es zeigte sich nämlich, daß beim Abbau der Fettsäuren nicht eine äquimolekulare Menge an Ketonkörpern (KK) entstand, wie das die Theorie forderte. Auch nicht weniger, was man durch einen teilweisen Abbau der KK hätte erklären können, sondern mehr. D e u e l (12,13) fand, daß in einem Tier, das mit Caprylsäure (C_8) gefüttert wurde, mehr Aceton entstand als in einem mit Buttersäure (C_4) gefütterten Tier. Ebenso kamen J o w e t t u. Q u a s t e l (14,15) und später L e l o i r u. M u ß o z (16) beim Studium an Leberschnitten zu dem Schluß, daß nicht nur die letzten 4 C-Atome für die Acetonkörperbildung in Frage kommen.

Zu ähnlichen Überlegungen kam man, wenn man den O_2 -Verbrauch während des Fettabbaues untersuchte, was B l i x e n - k r o n e - M ø l l e r (17,18) an der durchströmten Leber und S t a d i e u. Mitarbeiter (19) an Leberschnitten unternahmen. Der O_2 -Verbrauch war nämlich bedeutend geringer als der, den man erwarten mußte, wenn eine Fettsäure mit Ausnahme nur eines Moleküls Acetessigsäure zu CO_2 und H_2O verbrannt wird.

Schließlich, mit verbesserter Untersuchungstechnik, fand man auch beim Abbau ungeradzahliger Fettsäuren kleine, aber immerhin meßbare Mengen von Aceton, was durch die bisherige K n o o p'sche Theorie nicht erklärt werden konnte (14,15, 20,16,21).

Auch die Reagenzglasuntersuchungen D a k i n s haben Nachprüfungen nicht standgehalten (22,21,24,25,26). Es zeigte sich, daß der Sauerstoff nicht nur in β -Stellung, sondern auch in α - u. γ -Stellung in das Fettsäurenmolekül eintreten kann.

Da die Knoopsche Theorie in der bisherigen Form nicht länger haltbar war, kam eine alte Theorie H u r t l e y s (11) wieder zur Geltung. Hurtley hatte in einer Aceton produzierenden Leber vergeblich nach Reaktionsprodukten wie Buttersäure und Essigsäure gesucht und deshalb ange-

nommen, daß in einer Fettsäure zunächst jedes alternierende C-Atom zu einer Keto-Gruppe oxydiert wird und dann die Fettsäure in 4-C-Atom Bruchstücke, nämlich Acetessigsäure zerfällt. So war erklärt, wie aus einer Fettsäure mehr KK entstehen als einer; ausserdem der geringe O_2 -Verbrauch bei der Verbrennung und die Bildung von KK aus ungeradzahligen Fettsäuren.

Neuere Untersuchungen haben dann allerdings gezeigt, daß auch diese Theorie den tatsächlichen Verhältnissen nicht entsprach.

J o w e t t u. Q u a s t e l (14,15) untersuchten die ketogenen Eigenschaften der Fettsäuren von C_1 - C_{11} in vitro an Leberschnitten. Sie fanden, daß beim Abbau von Valeriansäure (C_5) Zucker und KK entstehen; ferner, daß aus Capronsäure (C_6) mehr KK gebildet werden als aus Buttersäure (C_4), aber kein Zucker.

L e l o i r e u. M u f f o z (16) bestätigten diese Untersuchungen. M a c K a y (21,27) u.a. fanden bei Fütterungsversuchen in vivo, daß Propionsäure (C_3) den Glykogenbestand der Leber erhöht, aber keine KK erzeugt. Valeriansäure (C_5) führt zu Glycogenbildung und erzeugt KK; Heptylsäure (C_7) bildet ebenfalls Glykogen, aber mehr KK als Valeriansäure (C_5).

Diese Untersuchungsergebnisse faßte M a c K a y in der Theorie zusammen, daß alle Fettsäuren, gleichgültig ob mit einer geraden oder ungeraden Anzahl von Kohlenstoffatomen, an jedem C-Atom in β -Stellung oxydiert und darauf einer vollständigen Spaltung in C_2 -Produkte unterworfen werden. Die KK sind nicht die Reste der Fettsäuren, sondern entstehen durch Zusammentritt von zwei C_2 -Produkten. Eine Besonderheit bilden die ungeradzahligen Fettsäuren, bei denen der übrigbleibende Rest mit 3 C-Atomen, die Propionsäure, als 3-C-Produkt dem Zuckerstoffwechsel zugeleitet wird und so Glykogen bildet.

Das war, wenn man davon absieht, ob die Fettsäuren zuerst ganz oxydiert und dann gespalten werden, oder ob

Oxydation und Spaltung succesive erfolgen, eine glatte Wiederholung der Knoop'schen Theorie. Erweitert allerdings um die Erkenntnis, daß die KK durch Kondensation von zwei C_2 -Resten entstehen.

Das hatte aber schon vor vielen Jahren F r i e d m a n n (28) erkannt, der die isolierte und überlebende Leber mit Essigsäurelösungen durchströmte und dabei KK erhielt. B a r n e s (29) bestätigte diese Experimente mit schweren Kohlenstoff in vitro.

W e i n h o u s e (30) verwendete bei in vitro Versuchen mit Leberschnitten Capryl- (C_8) und Buttersäure (C_4) , die den schweren Kohlenstoff in der Karboxylgruppe hatten. Er fand Acetessigsäure, die den schweren Kohlenstoff sowohl in der Karboxyl- als auch in der Keto-Gruppe hatte. Somit war endgültig bewiesen, daß Acetessigsäure nicht das letzte Fragment einer abgebauten Fettsäure ist, sondern ihrerseits ein Kondensationsprodukt aus zwei Molekülen C_2 -Rest.

Hiermit waren auch die Widersprüche, die der ursprünglichen Knoopschen Theorie begegnet waren, beseitigt. Denn nun war es klar, daß auf diese Weise aus einer Fettsäure mehr als ein Molekül Aceton entstehen konnte; auch daß der O_2 -Verbrauch beim Abbau geringer war als der, der bei einem vollständigen Abbau bis auf ein Molekül Acetessigsäure zu erwarten gewesen wäre, und daß ungeradzahlige Fettsäuren sich an der Keton-Körperbildung beteiligten.

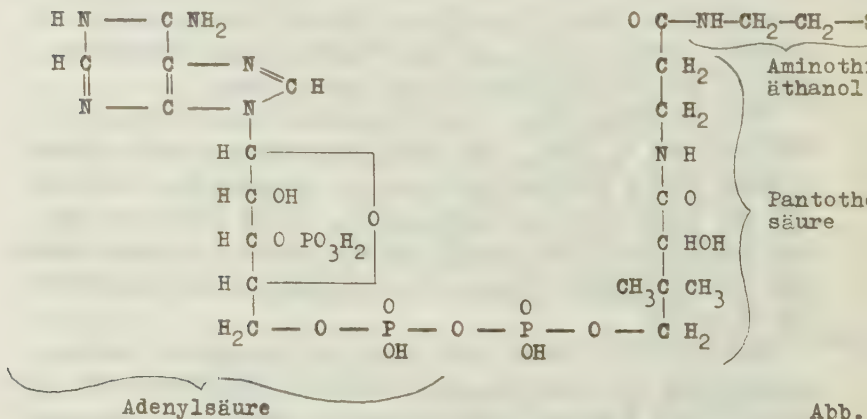
Eine zentrale Frage, die noch der Lösung harpte, war die nach dem C_2 -Rest. Wie schon besprochen, konnte dieser C_2 -Rest nichts anderes sein als die Essigsäure. Weil man sie bis jetzt nicht gefunden hatte, nahmen die einen an, die Essigsäure werde schnell weiter abgebaut; andere glaubten, die Essigsäure liege nicht in freier, sondern gebundener Form vor.

Nicht für die erste, wohl aber für die zweite Annahme sprach auch die Tatsache, daß die freie Essigsäure sich im Stoffwechsel ausserst träge verhält. Sowohl bei ihrem Abbau, wie auch bei Synthesen bedarf sie einer Aktivierung

mit energiereichen Substanzen, wie z.B. ATP. Wie diese "aktivierte Essigsäure" aber beschaffen sein sollte, das wußte man nicht.

Einen großen Schritt vorwärts auf diesem Gebiet bedeuteten die Untersuchungen von **N a c h m a n n s o h n** (31) über die Biosynthese von Acetylcholin und von **L i p m a n n** (32) über die Acetylierung von Sulfonamiden durch die Leber. **Nachmannsohn** fand, daß Acetat und Cholin sich nur dann zu Acetylcholin vereinigen, wenn in Extrakten aus Nervengewebe ausser ATP als Energielieferant noch ein weiterer, bisher unbekannter Wirkstoff vorhanden war. Auch **Lipmann** stellte fest, daß im Leberextrakt zur Acetylierung der Sulfonamide neben ATP das Vorhandensein jenes Wirkstoffes erforderlich war, den er als Coenzym A (CoA) bezeichnete. Im CoA hatte man offenbar ein Enzym vor sich, das bei der Übertragung der Essigsäure auf OH- oder NH₂-Gruppen eine Rolle spielt, eine Co-Transacetylase.

In den folgenden Jahren gelang es ebenfalls **L i p m a n n** u. Mitarbeitern (33) die Struktur dieser Verbindung aufzuklären. Es handelt sich ähnlich wie bei andern Co-Fermenten um ein Nucleotid. Es besteht aus phosphorylierter Adenylsäure, Pantothersäure und Aminoethanol (Cysteamin).



In der Pantothensäure wiederum hatte man ein Vitamin des B-Komplexes vor sich.

Wie ist aber der Wirkungsmechanismus des CoA zu erklären? Welche Stelle im Molekül ist die eigentliche Wirkungsgruppe? Zunächst zog, als unentbehrliches Vitamin, die Pantothensäure die Aufmerksamkeit auf sich. Dann aber gelang es L y n e n (34,35) zu zeigen, daß nicht die Pantothensäure, sondern die SH-Gruppe des Cysteamins der funktionelle Bestandteil dieses Enzyms ist. Lynen isolierte aus Hefe Acetyl-CoA, wobei die Essigsäure mit der SH-Gruppe des CoA thioesterartig verbunden ist.

Somit war geklärt, in welcher Form die nicht auffindbare Essigsäure im Organismus vorlag.

Daß dieses Acetyl-CoA identisch mit der "aktivierten Essigsäure" ist, konnte ebenfalls gezeigt werden. Denn bei der Spaltung der Verbindung erhielt man fast den gleichen Energiebetrag wie beim Zerfall der ATP, nämlich etwa 12000 cal/mol.

Betrachtet man die Untersuchungen N a c h m a n n - s o h n s (31) und L i p m a n n s (32) unter dem Blickwinkel dieser neuen Erkenntnis, so werden sich die Reaktionen in den Organextrakten folgendermaßen darstellen.

Zuerst wird bei beiden Acetat und CoA unter Ausnützung der ATP Energie zu Acetyl-CoA gekoppelt, wobei das ATP zu AMP und PP zerfällt.



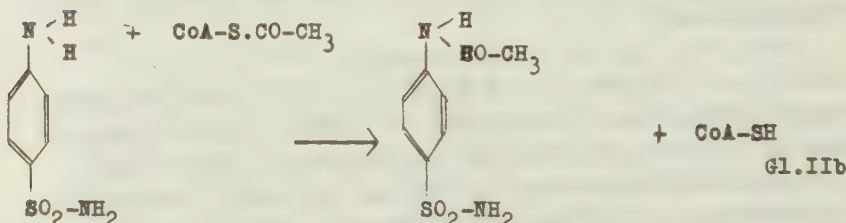
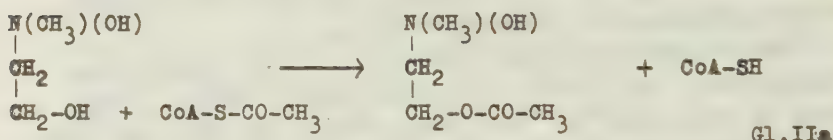
Durch neuere Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen konnte der genaue Mechanismus dieser Aktivierung aufgeklärt werden (36). Es nimmt nur ein Enzym (=E) an der Aktivierung teil, ausserdem ein Mg-Ion (37,38,39). Die Aktivierung geschieht in drei Stufen:

- 1) $\text{E} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{E-AMP} + \text{PP}$
- 2) $\text{E-AMP} + \text{HS-CoA} \rightleftharpoons \text{E-S-CoA} + \text{AMP} \quad \text{Gl.Ia}$
- 3) $\text{E-S-CoA} + \text{Acetat} \rightleftharpoons \text{E} + \text{Acetyl-S-CoA}$

Das Mg^{++} soll an der Reaktion (1) teilnehmen.

Ausserdem soll auch noch die Liponsäure bei der Acetat-aktivierung eine Rolle spielen (40). Hillz machte Versuche mit Acetonpuder von CoA-freier Taubenleber, die an Aktivität verloren hatte und durch Liponsäure reaktiviert werden konnte.

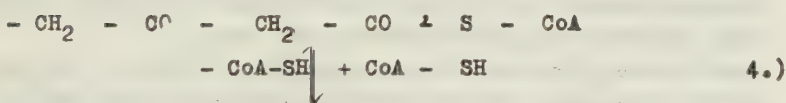
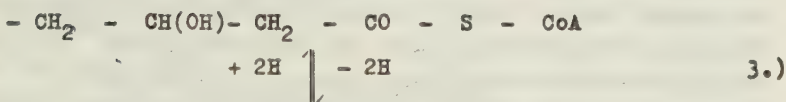
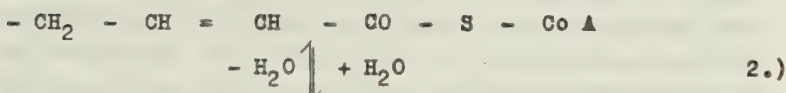
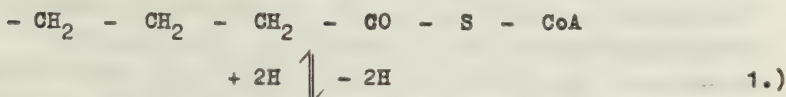
Die so gebildete energiereiche "aktivierte Essigsäure" wird nun mit Hilfe einer Transacetylase, die auf Cholin (Cholinacetylase) oder auf Sulfonamid eingestellt ist, übertragen. Hierbei wird das CoA wieder frei.



Die "aktivierte Essigsäure" ist also das Spaltprodukt, das bei der β -Oxydation der Fettsäuren entsteht. Umgekehrt ist sie auch wieder der Baustein, aus dem durch einfache Umkehrung der β -Oxydation im Organismus und unter besonderen Versuchsbedingungen höhere Fettsäuren aufgebaut werden. Wiederum war es L y n e n (45), dem es gelang, eine Vorstellung von den detaillierten Mechanismus der β -Oxydation zu geben.

Er konnte zeigen, daß all die Reaktionen, die die Oxydation charakterisieren, wie Dehydrierung, H_2O -Anlagerung, abermalige Dehydrierung und nachfolgende Spaltung, nicht an freien Fettsäuren ablaufen, sondern nur an Fettsäuren, die acylmercaptanartig mit dem CoA verbunden sind. Es gibt also nicht nur eine "aktivierte Essigsäure", sondern auch "aktivierte Fettsäuren".

Der Abbau dieser durch CoA aktivierten Fettsäuren durchläuft nach einem Schema von L y n e n folgende 4 Stufen.



Gl.III

Die am Fettsäurezyklus (nach Lynen; FSC)
beteiligten Enzyme

1. Acyl-Dehydrogenase, Äthylen-Reduktase, Butyryl-CoA-Dehydrogenase, Fettsäure-CoA - Dehydrogenase.
Diese Fermente wurden alle in der tierischen Leber entdeckt und wurden, je nach ihren Untersuchern, mit etwas abweichenden Eigenschaften beschrieben. Gemeinsam ist allen, daß ihre prosthetische Gruppe Flavindenindinucleotid (FAD) enthält.
S e u b e r t u. L y n e n (46) isolierten die Acyl-Dehydrogenase aus Schafleber. Der mit Hilfe optischer Tests etwa vierhundertfach angereicherte Extrakt war von klarer gelber Farbe. Statt des natürlichen CoA-Derivates fand ein Derivat eines ähnlich gebauten

Modellkörpers, des N-Acetyl-Cysteamin, Verwendung. Die Substrat-Spezifität des Enzyms erwies sich als breit: Es wurden S-Crotonyl-CoA, S-Octenoyl-CoA und S- β -Methyl-Crotonyl-CoA reduziert (47,48).

Beiner u. Crane (49) reicherten aus Ochsenleber-Mitochondrien eine Fettsäure-CoA-Dehydrogenase 60-fach an. Der Extrakt ist kanariengelb und reagiert mit CoA-Derivaten der Fettsäuren von C_4 - C_{16} . Bei dieser Reaktion wird dem Fe eine wesentliche Bedeutung zugeschrieben. Green u. Mahler in Madison (50) isolierten aus Ochsenleber-Mitochondrien eine Butyryl-CoA-Dehydrogenase von grüner Farbe. Eine 250-fache Anreicherung gelang mit Hilfe der Elektrophorese und von optischen Tests. Sie ist auf CoA-Fettsäuren von C_3 - C_8 (Opt.= C_7) eingestellt.

Wie eine Hemmung mit p-Chlor-Mercuribenzoat beweist, spielt eine SH-Gruppe bei der Reaktion eine Rolle.

Bemerkenswert ist auch ein konstanter Cu^{++} -Gehalt des Enzyms, das Cu^{++} -Ion soll bei dem Elektronentransport des $FAD-H_2$ auf das Cytochrom C von Bedeutung sein.

Unsere Kenntnisse darüber, woher bei einer Fettsäuresynthese der Wasserstoff geliefert wird, ob von $DPN-H_2$ oder $TPN-H_2$, sind, auch was die Übertragung anbelangt, noch völlig ungenügend.

2. Enoyl-Hydratase, Crotonase, ungesättigte Fettsäure-CoA-Hydrase.

Erbrachten Stern u. Del Campillo (51) sowie Seubert u. Lynen (46) an Herz- und Leberhomogenaten den indirekten Nachweis des Enzyms, so gelang im Ochoa Labor schließlich auch der direkte Nachweis, wobei von der Absorptionsbande des Crotonsäurethioesters bei 263 $m\mu$ Gebrauch gemacht wurde (46).

Wakill u. Mahler gelang eine Anreicherung auf das 17-fache.

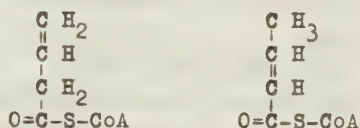
Die Substratspezifität ist breit; es reagieren Crotonyl-CoA (nicht Isocrotonyl-CoA), Transhexenoyl-CoA und die

Thioester der n-C₄-, -C₆-, und -C₁₂- β -Oxy-Fettsäuren. Der Modellkörper zeigt hier keine Aktivität, es ist jeweils nur das CoA-Derivat wirksam (52).

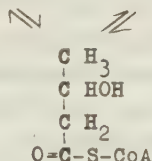
Interessant für die Synthese und den Abbau der natürlich vorkommenden ungesättigten Fettsäuren ist die Tatsache, daß die Enoyl-Hydratase nicht nur das Crotonyl-CoA, sondern auch das Vinyl-Acetyl-CoA in β -Oxy.-Butyryl-CoA überführt. Auf diese Weise ist eine Isomerisation der Doppelbindung von $\alpha : \beta$ auf $\beta : \gamma$ über die Oxy-Gruppe möglich. Das Gleichgewicht ist eindeutig

in Richtung auf die Hydratation verschoben.

Es wird d-Oxy-Butyryl-CoA gebildet.

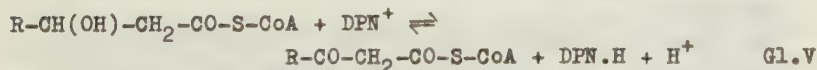


S t e r n, R a w u. D e l
C a m p i l l o (53) gelang
es, das Ferment aus Ochsen-
leber zu kristallisieren.



3. Oxy-Acyl-Dehydrogenase, β -Keto-Reduktase, β -Oxy-Acyl-CoA-Dehydrase.

L y n e n u.a. (45) fanden in der Schafsleber, S t e r n,
C o o n u. D e l C a m p i l l o (54) im Herzmuskel ein
Ferment, das folgende reversible Reaktion katalysiert.



Das Ferment ist spezifisch auf d- β -Oxy-Butyryl-CoA eingestellt (55) und nicht zu verwechseln mit der l- β -Oxy-Buttersäure-Dehydrogenase, die nur die freie Säure angreift. Die Reinigung aus Leberhomogenaten wurde von den Labors in München (45,56) und Madison (57) ausgeführt, wobei ein optischer Test Verwendung fand und von der Tatsache Gebrauch gemacht wurde, daß die β -Oxy-Acyl-Dehydrogenase auch mit den N-Acetyl-Cystein-ⁱⁿn-Derivaten reagiert.

Entsprechend der breiten Spezifität werden alle Derivate der β -Oxy-Säuren von C_4 - C_{12} umgewandelt (56,57). Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf der Seite der Hydrierung.

4. β -Keto-Acyl-Thiolase, β -Keto-Thiolase (45), Acetoacetat-kondensierendes Enzym (54), β -Keto-Acyl-CoA-spaltendes Enzym (58).

Die Thiolylase unterscheidet sich von der Hydrolyse dadurch, daß sie reversibel ist, worauf ihre große biologische Bedeutung beruht.

Die Existenz dieses zentralen Enzyms des Fettstoffwechsels wurden aus verschiedenen Reaktionen schon lange vermutet (59-61,35).

Die ersten Untersuchungen wurden von Stern, Green, Lynen u.a. (62,63,45) mit kombinierten optischen Tests durchgeführt.

Ein direkter Test war auf der Tatsache aufgebaut, daß die Thioester der β -Ketosäuren bei $303\text{ m}\mu$ eine starke Absorptionsbande in alkalischer Lösung haben, die durch Mg^{++} verstärkt werden kann (45,54). Das Mg^{++} geht mit dem Thioester eine Komplexverbindung ein.

Mit dieser Methode konnte in Ochoa's Labor aus Schweineherzmuskel das Enzym 300fach angereichert werden (64).

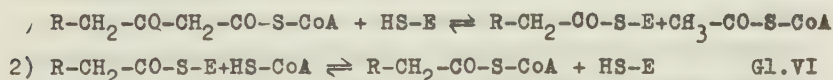
Das Enzym ist ziemlich spezifisch auf Acetoacetyl-CoA eingestellt. Es reagiert schon weniger mit β -Keto-Valeryl-CoA, gar nicht mit β -Keto-Propyl- oder β -Keto-Isocapryl-CoA.

Trotzdem werden im Herzmuskel- und Lebermitochondrien-extrakten höhere Ketoacylderivate gespalten (38,62,63). Man vermutet deshalb die Existenz mehrerer β -Keto-Acyl-Thiolasen, die beim Abbau der Fett zusammenarbeiten (65). Reinwein bestimmte mittels eines kombinierten Testes den Thiolasegehalt des menschlichen und tierischen Organismus (66,47,64). Menschliche Organe

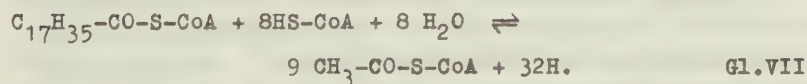
sind zweimal aktiver als tierische. Die Leber ist am reichsten, dann folgen Niere, Herz und Gehirn.

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf der thiolischen Seite, kann aber durch p_H -Anstieg oder Mg^{++} auf die andere Seite gebracht werden (67,62,38,68).

Durch Versuche mit SH-Giften sowie Jodessigsäure und As_2O_3 , konnte L y n e n (67) folgenden Reaktionsmechanismus aufstellen, der inzwischen durch andere Experimente (67) und Autoren (69) bestätigt wurde.



In den Stufen 1-4 des FSC (Gl.III) entstehen 1 Molekül Acetyl-CoA, 4 Atome Wasserstoff und eine um 2 C-Atome verkürzte Fettsäure. Dieser Fettsäurezyklus wird nun so oft durchlaufen, bis die ganze Fettsäure in "aktivierte Essigsäure" verwandelt ist. Das ist bei der Stearinsäure (C_{18}) nach neunmaligem Durchlaufen der Fall. Es entstehen 9 Moleküle Acetyl-CoA unter Abspaltung von 32 H-Atomen.



Da die geschilderten Reaktionen im Leben reversibel sind, geschieht der Aufbau der Fettsäuren durch einfache Umkehrung der β -Oxydation. Gerade diese Umkehrung, insbesondere die Vereinigung zweier Acetyl-CoA zu Acetoacetyl-CoA, macht klar, daß hier das CoA nicht Co-Transacetylase ist, die die COOH-Gruppe der Essigsäure aktiviert, sondern, da die CH_3 -Gruppe zur Kondensation aktiviert wird, auch das Co-Ferment der kondensierenden Fermente des Fettstoffwechsels.

Wie vorhin gesagt, müssen die Fettsäuren, bevor sie in den FSC eintreten können, aktiviert werden, indem sie sich mit dem CoA zu Acyl-CoA-Derivaten verbinden.

Diese Reaktion erfolgt genau nach demselben Mechanismus, wie die Aktivierung von Acetat (Gl.I) unter Ausnutzung der ATP-Energie und unter Mitwirkung fettsäureaktivierender Fermente.

Mittels eines Nitroprussid-Farbtastes und anderer Methoden haben M a h l e r, W a k i l u. B o c k (70) ein Enzym aus Ochsenlebermitochondrien isoliert, das Fettsäuren von C_4 - C_{11} aktiviert, und zwar n-Fettsäuren (opt.= C_7), ungesättigte Fettsäuren mit einer Doppelbindung in $\alpha:\beta$ und $\beta:\gamma$ Stellung, α -oder β -Oxysäuren, β -oder γ Methylvaleriansäure, ja sogar Benzoesäure, Phenyllessigsäure und 2,4-Dichlor-phenyllessigsäure. Nicht oder kaum reagieren β -Keto- und α - NH_2 -Säuren.

Höhere Fettsäuren von C_5 - C_{22} werden nach dem gleichen Mechanismus von einem Ferment aktiviert, das K o r n - b e r g u. P r i c e r (17) aus Extrakten von Meerschweinchenleber gewinnen konnten. Auch ungesättigte Fettsäuren, wie Linol- und Linolensäure, Ölsäure und Chaulmograssäure werden aktiviert (opt.Laurinsäure = C_{12}).

Es ist interessant, daß dieses Enzym in anderen Organen kaum zu finden ist.

Erwähnung finden sollen hier noch die Untersuchungen von B u r t o n u. S t a d t m a n (72) an gereinigter Aldehyd-Dehydrogenase an Clostridium kluveri. Es werden niedere Aldehyde mit DPN unter Ausnutzung der Dehydrierungsenergie mit CoA aktiviert.

Neben dieser ATP-Aktivierung spielt auch noch die Übertragung des CoA von einer Verbindung auf die andere eine Rolle. S t e r n u. O c h o a (62,69) konnten aus Schweineherzen ein Enzym in höherer Konzentration anreichern, die CoA-Transferase oder Succinyl-CoA-Acetoacetat-Transferase, die die reversible CoA-Übertragung von Succinyl-CoA auf Acetoacetat, β -Keto-Valerat, β -Keto-Isocaproat und β -Keto-Caproat katalysiert.



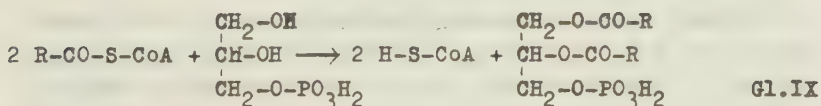
B e i n e r t u. S t a n s l e y (73) fanden ein noch breiteres Spektrum.

In O c h o a s Labor konnte der feinere Mechanismus aufgeklärt werden.

- 1) Succinyl-S-CoA + E $\rightleftharpoons$ Succinat + E-S-CoA
- 2) E-S-CoA + Acetoacetat $\rightleftharpoons$ Acetoacetyl-CoA + E Gl.VIIIa

Schließlich spielen die durch CoA aktivierten Fettsäuren auch noch eine Rolle bei der Übertragung der Acylreste auf Glycerinderivate.

K o r n b e r g e r u. P r i c e r (74) fanden im Meer-schweinchen ein Enzym, das Acyl-CoA auf α -Glycerin-Phosphat nach folgender Gleichung überträgt.



Andere Autoren haben dieses Ferment auch im Gehirn gefunden (75,76). Das Optimum liegt bei Fettsäuren mit $\text{C}_{16}\text{-C}_{18}$ (77).

Wie aus Isotopenversuchen K e n n e d y s (78,79) hervorgeht, ist die α -Glycerophosphorsäure ein normales Zwischenprodukt bei der Phosphatidsynthese. Schließlich gelang es K e n n e d y (80) mit Mitochondrienextrakten aus Dipalmityl-C- α -Glycerophosphat und Cholin unter Anwesenheit von ATP, CoA und Cystein Lecithin zu synthetisieren. Das CoA soll die Phosphatidsäuren aktivieren.

Ob nun die Phosphatidsäuren auch die Vorstufe zu den Triglyceriden sind, ist nach Untersuchungen von J e d e i k i n u. W e i n h o u s e (81) unwahrscheinlich. Denn die Synthese der Neutralfette findet auch unter Atmungs- und Phosphorylierungsgiften statt, was bei der Phosphatidsynthese nicht der Fall ist.

Auch G i d e z u. K a r n o w s k y (82) weisen auf verschiedene Entstehungswege hin.

Interessant ist (83,84,85,86), daß die Lipase, die in Organen gewöhnlich nicht vorhanden ist, den Einbau von Fettsäuren in Diglyceride beschleunigt. Wahrscheinlich spielen hier eine intermediäre Enzym-Acyl-Verbindung und Transacetylierungsvorgänge eine Rolle.

Somit ist die Rolle der Phosphatide für die Neutralfettsynthese fraglich geworden. Vielleicht sind sie aber als Acyl-Donatoren bei Transacetylisierungsaktionen von Bedeutung.

Mit dem Acetyl-CoA sind wir eigentlich mit dem intermediären Fettstoffwechsel an einen Punkt angelangt, wo der weitere Abbau des Acetyl-CoA zu CO_2 und H_2O , seine Einmündung in den Citronensäurecyklus (CSC), nicht mehr von der Endverbrennung der Produkte des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels getrennt werden kann.

Im CSC, dessen Entdeckung und Erforschung an die Namen Martius, Lynen, H. Wieland, Rosenthal, Breusch, Krebs u. Bloch (87-97) geknüpft ist, haben wir ein Instrument vor uns mit dem der Organismus alle Nahrungsstoffe gemeinsam der endgültigen Oxydation zu CO_2 und H_2O zuführt. Hier ist auch die Stelle, wo aus 2- und 3-C-Fragmenten alle Nahrungsstoffe wieder aufgebaut werden und folglich ineinander übergehen können; weshalb die Amerikaner den CSC auch treffend als "metabolic-pool" bezeichnen.

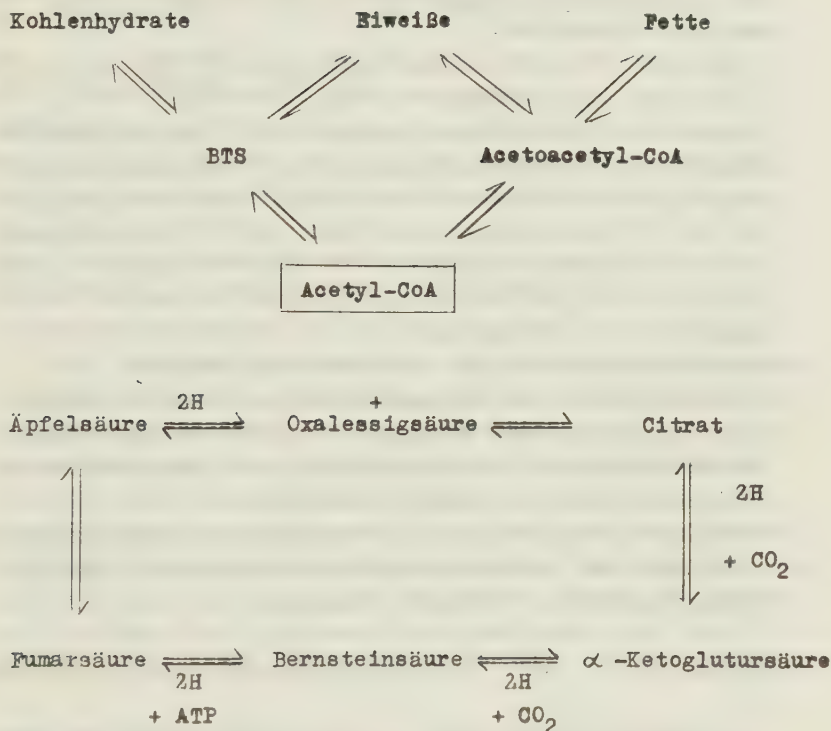


Abb.2

Die Citronensäure wird bis zur Oxalessigsäure abgebaut, durch Kondensation der Oxalessigsäure mit Essigsäure re-synthetisiert; hierauf beginnt der Cyklus von neuem. Die Oxalessigsäure ist das Vehikel, das die Essigsäure in den Cyklus hineinbringt; durch zahlreiche Um- und Abbauvorgänge wird ein Molekül Essigsäure verbrannt. Es ist interessant, daß, wie aus Untersuchungen von **M a r t i u s** (97) mit schwerem Wasserstoff hervorgeht, die Citronensäure asymmetrisch abgebaut wird, und zwar nicht auf der Essigsäure, sondern auf der Oxalessigsäureseite. Die in die Citronen-

säure eingetretene Essigsäure ist also am Ende in der Oxal-
essigsäure enthalten.

Bei einem Umlauf entstehen zwei Moleküle CO_2 und 8 Atome
H, die über die Atmungskette zu H_2O verbrannt werden. Ver-
gleichen wir bei der Stearinsäure die bei der β -Oxydation
freigewordenen H-Atome (32) mit dem bei der endgültigen Ver-
brennung im CSC freigewordenen ($9 \times 8 = 72$), so sieht man, daß
wir im CSC die hauptsächliche Energiequelle der Zelle zu
suchen haben. Hier haben wir das "Stoffwechselrad" (nach
L i p m a n n) vor uns, das die Energie zum Aufbau der ATP
liefert, die der Organismus für die Muskelkontraktionen,
die Drüsentätigkeit, für Synthesen usw. braucht.

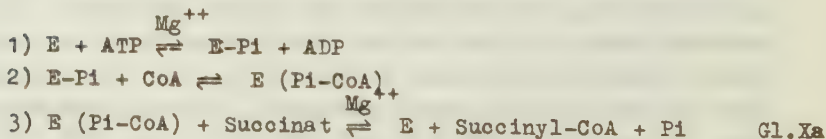
Durch den Fluß der Wasserstoffatome durch die Atmungs-
kette, aber auch beim Übergang der α -Keto-Glutarsäure in
die Bernsteinsäure im Cyklus selbst, wird genügend Energie
frei, um die ATP zu resynthetisieren.

Letztere Reaktion, die eine Substanzphosphorylierung ist,
wird durch das P-Enzym (phosphorylating-enzyme) (98,99)
katalysiert und hat folgende Gleichung.

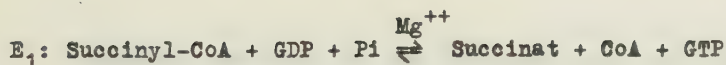


K a u f m a n n, H i f t u.a. (88,99) reinigten das
Enzym aus Herzmuskel, K a u f m a n n u. A l l i v i s a t o s
(100) aus Spinat.

K a u f m a n n u. A l l i v i s a t o s (101) folgerten,
aus Versuchen mit Isotopen folgenden Reaktionsmechanismus
mit einem Enzym (= E):



Nach Beobachtungen von S a n a d i, G i b s o n u.a.
(102-106) nehmen aber 2 Enzyme und GDP an der Reaktion teil.

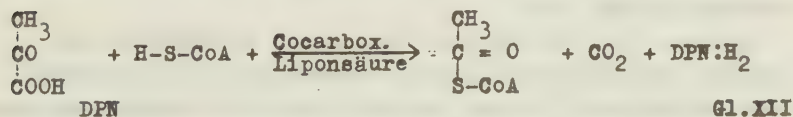


Untersuchungen von O c h o a u. Mitarbeitern (107,46, 108) haben gezeigt, daß die den Cyklus einleitende Kondensation nur vor sich geht, wenn die Essigsäure an CoA gebunden ist.



Diese kondensierende Reaktion ähnelt der bei der Synthese der Fettsäuren. Auch hier bedarf es noch eines "kondensierenden Enzyms" (O c h o a kondensiert (107)).

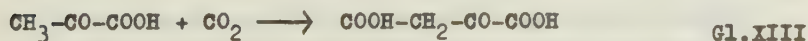
Bisher haben wir das Acetyl-CoA nur als Spaltprodukt der Fettsäuren kennengelernt. Wie O c h o a (109,110) zeigen konnte, kann es aber auch aus BTS entstehen, womit auch die Verbindung zum Kohlenhydrat- und zu einem Teil des Eiweißstoffwechsels geklärt ist. An der Bildung des Acetyl-CoA aus BTS wirken mindestens vier Fermente mit: CoA, Cocarboxylase, DPN und Liponsäure.



Die Energie für die Kopplung mit CoA wird aus der Spaltung selbst gewonnen.

Reißt der Cyklus ab, d.h., ist keine oder nicht genügend Oxallessigsäure vorhanden, dann kann durch oxydative Desaminierung von Asparaginsäure Oxallessigsäure in der Zelle gebildet werden.

Normalerweise aber wird die Oxallessigsäure in der Zelle aus der BTS des KH-Abbaus durch CO₂-Fixation gebildet (W o o d - W e r k m a n n Reaktion) (111).



Dies ist eine Reaktion, bei der auch der tierische Organismus in der Lage ist, CO_2 zu assimilieren.

Bemerkt sei noch, daß auch die α -Keto-Glutarsäure des CSC durch oxydative Desaminierung der Glutaminsäure substituiert werden kann.

Könnte ich mich beim CSC kurz fassen, so muß ich etwas eingehender die Frage der Ketonkörper erörtern, da sie uns einerseits bei experimentellen Arbeiten über den Fettsäureabbau immer wieder begegnen, andererseits in der Pathologie des Stoffwechsels von großer Bedeutung sind.

Zunächst einmal zu der Frage, wo im Organismus KK gebildet werden. Embden und Mitarbeiter (2,3), später auch Snapper, Grünbaum u. Neuberg (6,7) fanden bei Durchströmungsversuchen, daß als hauptsächlichster KK-Lieferant nur die Leber in Frage kommt.

Diese Befunde wurden bestätigt durch Himwich, Goldfarb u. Weller (112,113), die das arterielle und venöse Blut von Organen in situ auf ihren KK-Gehalt untersuchten. Sie fanden, daß aus der Leber weit mehr KK herausfließen als hinein; während bei anderen Organen, insbesondere in der Peripherie, gerade das umgekehrte der Fall ist.

Jowett u. Quastel (15) erbrachten eine weitere Bestätigung in vitro: Leberschnitte produzieren aus Buttersäure 10-15mal soviel KK wie die Schnitte anderer Gewebe. Bei diesen Befunden dürfte auch die Tatsache eine Rolle spielen, daß die Leber, im Gegensatz zur Peripherie, nicht in der Lage ist, die in ihr gebildeten KK abzubauen, wie Versuche von Weinhouse (114) mit schwerem Kohlenstoff sehr schön an der Niere zeigten, die in der Lage ist, beträchtliche Mengen an KK zu verbrennen.

Bei einem mit Phlorrhizin vergifteten Tier gibt es keine Acidose, wenn vorher eine Ecksche Fistel angelegt wurde (115) oder die Leber durch Hepatotoxine geschädigt wurde (116).

Spritzte man, was Chalkoff u. Soskin (117) getan haben, normalen und diabetischen Hunden, denen die

Leber herausgenommen war, Na-Acetoacetat, dann zeigte sich, daß der KK-Spiegel im Blut beim normalen und diabetischen Hund in gleichem Maß abnahm. Also kann bei einem intakten diabetischen Organismus die Acidose nur daher kommen, daß die Leber ständig KK ins Blut abgibt.

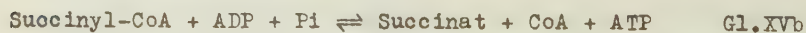
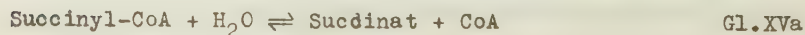
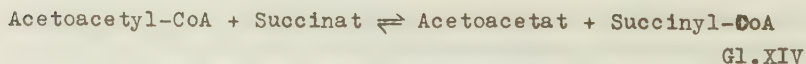
Auch konnte M i r s k y (118) kürzlich zeigen, daß der ketogene Effekt bestimmter Hypophysenhormone an das Vorhandensein der Leber gebunden ist.

Ist die Leber der hauptsächliche Ort, in dem die KK entstehen, so sind die Fette die Stoffe, aus denen die KK in erster Linie hervorgehen. Das wurde schon von E m b d e n und zahlreichen anderen Autoren festgestellt (4,5,16,119-127).

Acetessigsäure ist der erste KK, der abfällt; sekundär werden aus ihm β -Oxy-Buttersäure und Aceton.

Wir erinnern uns, daß die Acetessigsäure, gebunden an CoA, ein normales Zwischenprodukt beim Abbau der Fettsäuren ist. Auch haben wir gesehen, daß sie aus zwei Molekülen Acetyl-CoA resynthetisiert werden kann. Schon normalerweise wird aus diesem Acetoacetyl-CoA unter Mitwirkung eines Fermentes, das in der Leber vorkommt, ein geringer Teil Acetessigsäure hydrolytisch abgespalten (128, 129). Diese Deacylase = Thioesterase (62,129,128) ist nur auf kurzkettige Acyl-CoA-Verbindungen eingestellt. So hauptsächlich auf Acetyl-CoA (130), Succinyl-CoA (98,130, 131) und Acetoacetyl-CoA (62,129).

Im Muskel allerdings scheint ein anderer Mechanismus vorzuliegen, wie aus den Untersuchungen von S t e r n, G r e e n u.a. (62,132) an Schweineherzextrakten hervorgeht.



Hierbei kann die energiereiche CoA-Verbindung auch noch zur Synthese von ATP verwendet werden.

Die Acetessigsäure-Konzentration im Blut ist auch deshalb gering, weil bei normalen p_H des Blutes das Gleichgewicht, in dem das Acetoacetyl-CoA sowohl mit dem β -Oxy-Butyryl-CoA als auch mit dem Acetyl-CoA steht, sehr zu ungunsten des Acetoacetyl-CoA verschoben ist (45).

Wir kennen aber auch aus der Klinik Krankheitsbilder, wo die KK im Blut weit über die Norm erhöht sind. Diese Zustände gehen immer auf einen absoluten oder relativen Mangel der Zelle an Glucose zurück. Am einfachsten liegen die Dinge bei der Inanition, die zu einem Hungerdiabetis führt. Beim Insulinmangel- oder Gegenregulationsdiabetis kommt es durch die Hemmung der Hexokinase zu einer Verwertungsstörung der Glukose. Auch bei der Glykogenspeicherkrankheit liegt eine Verwertungsstörung vor, da das Glykogen in der Leber durch eine Hemmung der Phosphatase (133) nicht abgebaut werden kann. Relativen Mangel haben wir bei Stoffwechselsteigerung im Fieber oder bei Thyreotoxikosen.

Da die KK aus dem Acetoacetyl-CoA entstehen, muß eine Acidose eine Vermehrung dieses Acetoacetyl-CoA zur Voraussetzung haben. Theoretisch bestehen hierzu zwei Möglichkeiten:

1. Die Bildung der Acetessigsäure ist vermehrt durch einen gesteigerten Abbau der Fettsäuren zu Acetoacetyl-CoA.
2. Der Abbau der CoA-Acetessigsäure und des sich daraus bildenden Acetyl-CoA im CSC ist vermindert.

Untersuchen wir zunächst die zweite Möglichkeit.

Wie wir wissen, kann das Acetyl-CoA nur dann in den CSC eintreten, wenn es sich mit der Oxalessigsäure zur Citronensäure kondensiert. Fehlt nun dieser Reaktionspartner, so muß das zwangsläufig zu einer Vermehrung des Acetoacetyl-CoA führen. Da die Oxalessigsäure hauptsächlich aus der Kondensation von BTS und CO_2 gebildet wird, kann man sich gut vorstellen, wie bei den oben angeführten Krankheitsbildern ein Mangel oder eine Verwertungsstörung von Glukose eine Verminderung der BTS nach sich zieht und diese wieder einen Mangel oder ein Fehlen von Oxalessigsäure zur Folge hat.

Einige Untersuchungen bestätigen diese Theorie eines verminderten Abbaus.

F r o h m a n n (134) konnte in der Leber alloxandibetischer Ratten einen verminderten Gehalt an Oxalessigsäure und anderen Säuren, die sich am CSC beteiligen, feststellen. S a r t o r i u s (135) fand, daß bei alloxandibetischen Ratten durch Oxalessigsäure i.v. die Acidose zurückgeht. S t e i n b o r n (136), ein Kliniker, konnte die Acidose des kindlichen Diabetis durch BTS, Lactat und Alanin günstig beeinflussen. L e h n i n g e r (137) hemmte den CSC durch Malonsäure (Hemmung der Succinodehydrase) und sah dabei, daß BTS in Acetessigsäure umgewandelt wird.

Eine andere Unterbrechung erfährt der CSC durch eine hohe NH_3 -Konzentration im Blut. Hierdurch wird die Ketoglutarsäure durch reduktive Aminierung in Glutaminsäure umgewandelt. R e c k n a g e l u. P o t t e r (138) konnten zeigen, daß auch hierbei eine Acidose entsteht.

Gleichwohl kann man nicht verschweigen, daß eine ganze Anzahl von Untersuchungen darauf hinweist, daß der Endabbau der Acetessigsäure durch den CSC auch im diabetischen Organismus nicht gestört ist.

So konnten C h a i k o f f u. S o s k i n (117) zeigen, daß periphere Gewebe eines diabetischen Organismus ~~KK~~ genauso schnell abbauen wie die eines gesunden. Diese Befunde werden von anderen Untersuchern, wie S t a d i e (125), F r i e d e m a n n (139), D y e (140), und B l i x e n k r o n e - M ø l l e r (141) bestätigt.

Daß ein gesunder Organismus in der Lage ist ~~KK~~ sogar in beträchtlichen Mengen abzubauen, das war für zahlreiche Organe sowohl in vivo wie in vitro schon lange bewiesen (141-145).

F r i e d e m a n n (139), M i r s k y (146), W a t e r s (147) und D y e (140) stellten auf Grund ihrer Experimente sogar die Behauptung auf, daß zwischen der Acidose und dem Grad der Glukoseverbrennung im Organismus überhaupt kein Zusammenhang besteht.

In dieselbe Richtung weisen auch Untersuchungen von K r e b s (148,149), der durch Applikation von Citronensäure oder Bernsteinsäure, die ja Oxalessigsäurebildner sind, keinen antiketogenen Effekt beobachten konnte.

Doch wenden wir uns nun der ersten Möglichkeit zu, die eine vermehrte Bildung von Acetoacetyl-CoA durch einen gesteigerten Abbau der Fettsäuren vorsieht.

Wir haben gesehen, daß bei all den oben angeführten Krankheitsbildern entweder ein Mangel an Glukose oder eine Verwertungsstörung der Glukose vorlag. Es kann also der Energiebedarf des Organismus nur zu einem viel geringeren Grad aus Kohlenhydraten gedeckt werden, als das normalerweise der Fall ist. Es besteht bei all den angegebenen Störungen ein Hungerzustand. Hunger letztlich nach H-Atomen, die in der Atmungskette verbrannt werden und hierbei ATP synthetisieren. Das mit Wasserstoff beladene DPN ist ebenfalls vermindert, wie das H e l m - r e i c h (150) in der Leber alloxandiabetischer Ratten nachweisen konnte.

Die Folge davon ist, daß die beiden anderen Nahrungsstoffe, die Fette und Eiweisse, aber insbesondere die Fette zur Energielieferung herangezogen werden.

Eine im Vergleich zum normalen enorm angestiegene Zahl von Fettsäuren ergießt sich über den CSC. Als normales Zwischenprodukt dieses Stoffwechsels wird auch das Acetoacetyl-CoA in einer höheren Konzentration vorliegen als sonst.

Das Endprodukt der Spaltung, das Acetyl-CoA, wird dem CSC angeboten. Selbst wenn wir annehmen, daß der CSC durch die Störung im Kohlenhydrathstoffwechsel nicht beeinträchtigt ist, wird das Angebot an Acetyl-CoA die Kapazität des Zyklus übersteigen. Es bildet sich aus 2 Molekülen Acetyl-CoA das Acetoacetyl-CoA zurück. Ausserdem wird das Gleichgewicht, ist die Acidose manifest, noch zu Gunsten des Acetoacetyl-CoA (45) verschoben.

Ist aber die Konzentration des Acetoacetyl-CoA erhöht, so können sich daraus unter Mitwirkung der Thioesterasen und Transferasen auch vermehrt KK bilden.

Welcher der beiden Möglichkeiten in der Entstehung der KK der Vorzug gegeben werden muß, kann heute noch nicht gesagt werden. Wohl hat die Überproduktionstheorie manches für sich, aber es liegen noch zu wenig Untersuchungen vor, die eindeutig beweisen, daß der CSC nicht gestört ist.

Eine andere Frage ist die, was mit der, wie wir wissen, insbesondere in der Leber freigewordenen Acetessigsäure geschieht.

Durch Decarboxylierung entsteht Aceton; durch Hydrierung entsteht β -Oxybuttersäure. Bei dieser Hydrierung spielt das CoA keine Rolle. Es entsteht zu dem die l- β -Oxabuttersäure, während die an CoA gebundene die d-Form besitzt, wie aus Untersuchungen von L e h n i n g e r u. G r e v i l l e hervorgeht. Die l- β -Oxybuttersäure ist also für den Stoffwechsel verloren, weswegen sie auch in viermal höherer Konzentration auftritt als die Acetessigsäure (152). Die Acetessigsäure selbst kann bekanntlich in der Peripherie verbrannt werden, muß aber vorher durch CoA reaktiviert werden.

Die Aktivierung ist möglich unter Ausnutzung der ATP-Energie mit Hilfe eines aktivierenden Fermentes. (124). Eine weitere Möglichkeit wäre gegeben, daß das Succinyl-CoA, das im Zuge des CSC entsteht, sein CoA unter Wirkung einer Transferrase auf die Acetessigsäure überträgt (153, 154). Es ist bezeichnend, daß diese Transferrase wohl in Muskel und Niere, nicht aber in der Leber angetroffen wird.

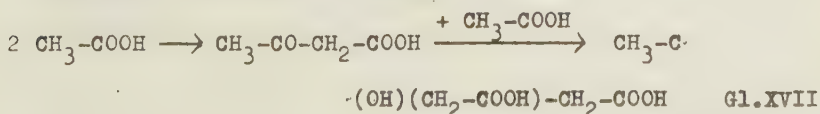
Da aber sowohl die oxydative Phosphorylierung der ATP gestört ist, als auch die Reaktionspartner des CSC vermindert sind, ist es unwahrscheinlich, daß dieser Rückholmechanismus funktioniert. Auch das trägt zum Entstehen und Fortschreiten der Acidose bei.

Dieses skizzenhaften Ausführungen über den intermediären Fettstoffwechsel sollen nicht beschlossen werden, ohne noch kurz auf die Untersuchungen einzugehen, die neuerdings auch etwas Licht in die Synthese der Stereoiden gebracht haben. Auch hier spielen die durch CoA aktivierten Fettsäuren, insbesondere die Essigsäure, eine wesentliche Rolle. Schon

Brady, Curran u. Zubin (155-158) konnten zeigen, daß das Acetoacetat die Cholesterinsynthese in der Rattenleber fördert. Zu näheren Einsichten in diese Synthese gelangte man durch die Untersuchungen von Bachawatt, Robinson u. Coon (159) über den Abbau der Isovaleriansäure, die sich detailliert folgendermaßen darstellt.

- 1) $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2\text{-CO-S-CoA} \rightleftharpoons (\text{CH}_3)_2\text{-C=CH-CO-S-CoA} + 2\text{H}$
- 2) $(\text{CH}_3)_2\text{-C=CH-CO-S-CoA} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons (\text{CH}_3)_2\text{-C(OH)-CH}_2\text{-CO-S-CoA}$
- 3) $(\text{CH}_3)_2\text{-C(OH)-CH}_2\text{-CO-S-CoA} + \text{CO}_2 \xrightleftharpoons{\text{ATP}} \text{CH}_3\text{-C(CH}_2\text{-COOH)(OH)-CH}_2\text{-CO-S-CoA}$
- 4) $\text{CH}_3\text{-C(CH}_2\text{-COOH)(OH)-CH}_2\text{-CO-S-CoA} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COOH} + \text{CH}_3\text{-CO-S-CoA} \quad \text{Gl. XVI}$

In Reaktion 1) und 2) sind die Fermente der β -Oxydation wirksam: Acyl-Dehydrogenase (48) und Enoyl-Hydratase (160). Die CO_2 -Fixierung benötigt ATP und anscheinend auch Biotin (161). Der Abbau von Isovaleriat wird im Epithel des Schafmagens durch CO_2 gesteigert (162). Die Spaltung in Reaktion 4) ist gebunden an das Vorhandensein von Cystein und Glutathion. Die bei diesem Abbau als Zwischenprodukte entstehenden verzweigten C_5 - und C_6 -Säuren, und somit auch die Essigsäure (163)



sind wahrscheinlich die Grundbausteine der Stereoides sowie aller aus Isoprenresten zusammengesetzte Substanzen (164), seitdem Bonner u. Arreguin (165) entdeckt

haben, daß β -Methyl-Crotonsäure ein Zwischenprodukt in der Gummisynthese der "Guayule"-Blätter ist.

B l o c h, C o r n f o r t h, D a u b e n u.a. Autoren (164-170) stießen bei ihren Versuchen über die Stereoidsynthese aus Acetat immer wieder auf diese 5- β -Methyl-Carbonsäuren. C o r n f o r t h u. P o p j a k (171) konnten mit Isotopen sogar den Einbau in das Squalen, G r o b u. B ü t l e r (172) in das β -Carotin verfolgen.

B u c h e r u.a. (173-176) fanden, daß sogar zellfreie Systeme aus Rattenlebern aus Acetat Cholesterol aufbauen können, vorausgesetzt, daß ATP, DPN und CoA (177,178) vorhanden ist.

Hierbei hat es sich herausgestellt, daß 1-C¹⁴-Acetyl-CoA bzw. 2-C¹⁴-BTS wirksamere Vorstufen sind als das 1-C¹⁴-Acetat.

Auch bei Fütterungsversuchen an Ratten wurden radioaktive C₅- und C₆-Säuren hauptsächlich im Cholesterol umgewandelt.

β -Oxy- β -Methyl-Glutaryl ist ausserdem in Flachssamen (179) und in dem Alkaloid Dicrotalin (180) aus Crotalaria dura oder globi gefunden worden.

Eine offene Frage ist noch, ob das mit Acetyl-CoA reagierende Acetoacetat (4), Gl.XVII) nicht ebenfalls aktiviert werden muß. Nach Experimenten von L y n e n (66) kann Acetoacetyl-CoA ebenfalls Verwendung finden.

Auch scheint bei der Cholesterin-Synthese dem Acetat vor dem Acetoacetat der Vorzug gegeben zu sein, was ebenfalls noch einer Erklärung bedarf.

II. Z I E L D E R E I G E N E N

=====

U N T E R S U C H U N G E N

=====

Diese Arbeit beschäftigt sich hauptsächlich damit, die spezifische Aktivität der β -Oxy-Acyl-Dehydrogenase (OAD) in verschiedenen Geweben des menschlichen Organismus zu bestimmen.

Die β -Oxy-Acyl-Dehydrogenase ist jenes Ferment, das folgende reversible Reaktion katalysiert.



Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf der Seite der Hydrierung.

$$K = \frac{[\beta\text{-Oxy-Butyryl-CoA}][\text{DPN}^+]}{[\text{Acetoacetyl-CoA}][\text{DPN.H}][\text{H}^+]} = 5,25 \times 10^9 \quad (25^\circ)$$

Dieser Wert gilt für einen Bereich von p_{H} 5,8 bis 8,5.

Als Maß für die Aktivität des Fermentes in einem genau gepufferten System von Gewebshomogenat (β -OAD), Acetoacetyl-CoA und DPN.H_2 gilt uns das Verschwinden von DPN.H_2 .

III. M E T H O D I K

=====

Herkunft und Aufbewahrung des Gewebematerials

Die Gewebe stammen durchweg von Unfall-Leichen, um pathologische Veränderungen weitgehend auszuschalten. Die Leichen wurden bei -2° aufbewahrt und waren ohne Ausnahme nur bis zu einem Tag alt. Die Gewebestückchen wurden unmittelbar bei der Sektion entnommen, in Reagenzgläschen verschlossen und in Kohlensäureschnee ($-78,5^{\circ}$) aufbewahrt.

Herstellung der Gewebsextrakte:

Zur Extraktion des Enzyms wurden etwa 2 g. Gewebe mit Messer und Mörser zerkleinert, anschließend mit der doppelten Gewichtsmenge Phosphatpuffer ($m/10$; $p_H=8,05$) versetzt und im Glashomogenisator nach Potter und Elvehjem unter Eiskühlung homogenisiert. Das Homogenat wurde dann mit Kieselgur als Filtrierhilfe versetzt und mit Unterdruck filtriert. Leider stand eine hochoberige Zentrifuge nicht zur Verfügung.

Das so entstehende Filtrat ist opaleszierend, aber durchscheinend.

Proteinbestimmung:

Trübungsmethode

Prinzip: Das Eiweiß des Filtrats wird mit Trichlor-essigsäure gefällt; es entsteht eine Trübung. Der Grad der Trübung, die photometrisch gemessen wird, dient als Maß für die Proteinkonzentration.

Arbeitsweise:

In ein Reagenzglas pipettiert man nacheinander:

0,1 ccm Filtrat (= Eiweißlösung)

0,9 ccm Aqua dest.

4,0 ccm Trichloressigsäure (5%)

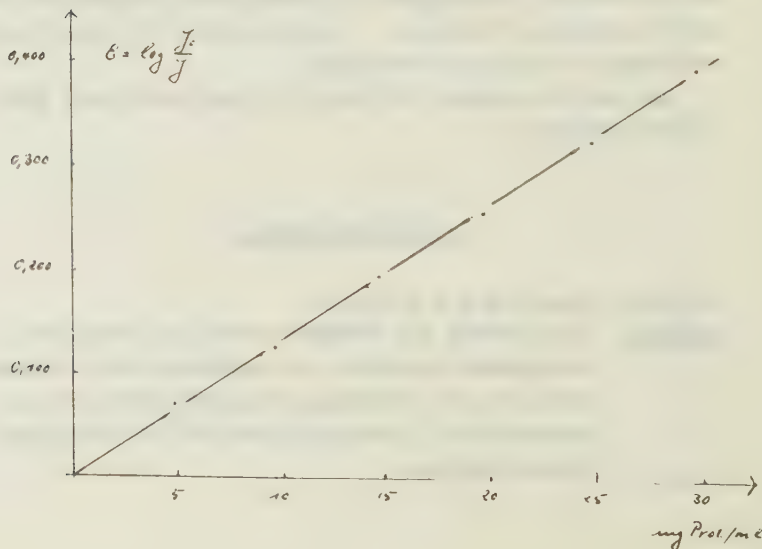
und mischt gründlich. Von Zeit zu Zeit muß aufgeschüttelt werden.

Als Blindwert läuft parallel ein Ansatz mit 1,0 ccm Aqua dest. und 4,0 ccm Trichloressigsäure.

Nach 10 Minuten Wartezeit mißt man die Extinktion im Photometer "Eppendorf" bei 10 mm Schichtdicke und 578 m μ gegen den Blindwert.

Eichkurve:

Als Standardprotein diente menschliches Serum mit einem Refraktometerwert = 7,89 g% $\approx$ 8 g%. Es wurde eine Verdünnungsreihe hergestellt und die Extinktion verschiedener Proteinmengen bei $\lambda = 578$ m μ und d = 10 mm nach der vorhin angegebenen Methode gemessen.



Anmerkung: Die Proteinwerte des Filtrats schwankten meist zwischen 1,5 bis 2%. Es wurde mit Phosphatpuffer so verdünnt, daß für die weitere Fermentuntersuchung ein Filtrat von etwa 1% Protein vorlag.

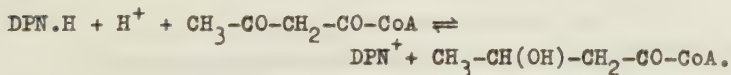
Die nach einer modifizierten Biuretmethode, die von den "Elektromedizinischen Werkstätten" für das Photometer "Eppendorf" zur Eiweißbestimmung im Blut angegeben wurde, durchgeführten Vergleichsbestimmungen ergaben zufriedenstellende Übereinstimmung.

Bestimmung der Enzymaktivität:

Die Bestimmung wurde nach dem Prinzip des optischen Tests nach O. W a r b u r g aufgebaut.

Dieser beruht darauf, die Konzentration eines bei einer chemischen Reaktion auftretenden oder verschwindenden Reaktionsteilnehmers auf photoelektrischem Wege zu bestimmen. Meist findet hierbei eine Wellenlänge Verwendung, bei der der Stoff, dessen Konzentration bestimmt werden soll, eine maximale Extinktion zeigt.

Hier, bei uns, wird das Verschwinden des DPN.H_2 aus dem Reaktionsgemisch verfolgt.



Das hydrierte Pyridin zeigt, im Gegensatz zum Pyridin, bei 366 μ eine starke Absorption. Eigentlich liegt das Absorptionsmaximum des DPN.H bei 334 μ ; aus methodischen Gründen wurde aber die Wellenlänge 366 μ gewählt.

Die Geschwindigkeit, mit der das DPN.H seinen Wasserstoff abgibt ist abhängig von der Konzentration der OAD.

Es hat sich ausserdem gezeigt, daß bei dieser Reaktion das Acetoacetyl-CoA ersetzt werden kann durch einen Modellkörper, das S-Acetoacetyl-N-Acetyl-Cysteamin (AAc). Dieser Modellkörper, der synthetisch leicht zugänglich ist, findet auch hier Verwendung.

Arbeitsweise:

In eine Glasküvette, Schichtdicke 10 mm, pipettiert man nacheinander:

0,01 ccm Rohextrakt

0,5 ccm Pyrophosphatpuffer (0,1 M; $p_H = 7,5$)

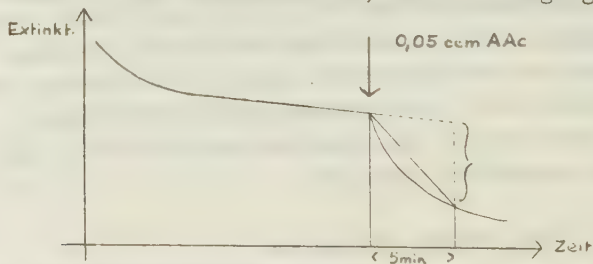
1,43 ccm Aqua bidest.

0,01 ccm DPN.H₂ (0,025 M)

und mischt durch dreimaliges Umkippen gründlich.

Die Extinktion wird im Photometer "Eppendorf" bei 366 m μ verfolgt. Dabei zeigt sich schon vor Zugabe des Substrates eine langsame Extinktionsabnahme, die durch störende Begleitreaktionen verursacht wird.

Um diesen Fehler auszuschalten, wird so lange gemessen,



bis die Geschwindigkeit der Extinktionsabnahme konstant ist. Das ist meistens nach 30 Minuten, manchmal auch schon früher der Fall.

Nun erfolgt der Zusatz von 0,05 ccm AAc (0,1 M). Wieder mischt man durch dreimaliges Umkippen und mißt sofort die Extinktion: sechsmal alle Minuten, dann noch einmal nach 5 Minuten.

Berechnung: Zieht man von der Geschwindigkeit der Extinktionsabnahme nach Substratzusatz die Geschwindigkeit des Leerwertes ab, so hat man

die Extinktionsabnahme pro Zeiteinheit, die allein durch die von der OAD katalysierte Übertragung des Wasserstoff auf das AAC zustande kommt.

Diese Differenz der Geschwindigkeiten, festgelegt durch die Differenz der Extinktionsabnahmen in den ersten fünf Minuten nach Zugabe des Modellkörpers, dient als Maß für den Gehalt an OAD.

Eine Enzymeinheit gibt diejenige Proteinmenge an, die innerhalb von fünf Minuten eine Abnahme der Extinktion bei 366 m μ von 0,001 unter den Bedingungen des Testes verursacht.

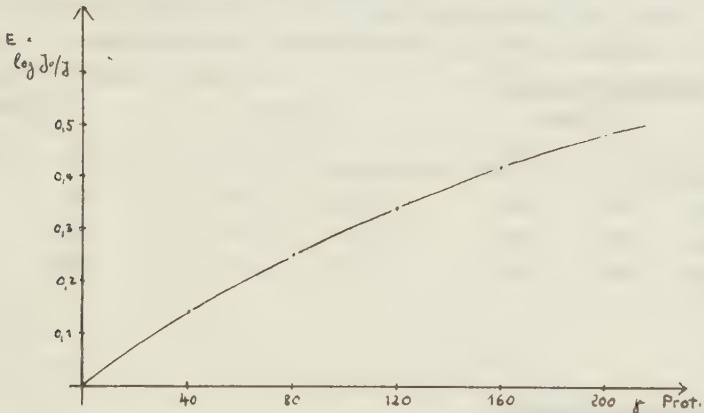
Um vergleichbare Werte zu erhalten, haben wir uns darauf geeinigt, den OAD-Gehalt von 1 mg Protein ($= 10 \times 100 \%$) als spezifische Aktivität anzugeben.

IV. E R G E B N I S S E

=====

Abhängigkeit der Enzymeinheiten von der Proteinkonzentration

Von dem Filtrat eines Herzmuskelhomogenates wurde eine Verdünnungsreihe hergestellt und bei verschiedenen Proteinkonzentrationen die Enzymeinheiten gemessen.



Da die Extinktion und die eingesetzte Proteinmenge in keiner ganz linearen Abhängigkeit zueinander stehen, haben wir bei der Messung der Enzymeinheiten jeweils 100 μ Protein eingesetzt. Dadurch soll bei der Berechnung der spezifischen Aktivitäten (= Enzymeinheiten pro 1 mg Protein) der Fehler möglichst gleichgroß gehalten werden.

Es wurden Versuche angestellt um den Einfluß der Aufbewahrungsdauer und der Aufbewahrungstemperatur auf die Aktivität des Enzyms zu beobachten. Dabei wurden folgende Ergebnisse gewonnen:

1.) Gewebe bei M -80°
(spez. Aktivität)

T = Trübung
B = Biuret

	1.Tag		5.Tag	
	T	B	T	B
Herz	287	229	290	234
Leber	209	165	209	174
Niere	188	136	202	143

2.) Gewebe bei -10°

	0 Tage		1 Tag		2 Tage	
	T	B	T	B	T	B
Herz	287	229	333	316	321	303
Leber	209	165	196	164	158	139
Niere	188	136	133	106	132	111

3.) Gewebe bei +20°

	0 Tage		1 Tag		2 Tage	
	T	B	T	B	T	B
Herz	287	229	330,4	292	292	229
Leber	209	165	200	163	158	126
Niere	188	136	176	136	201	133

4.) Schwankungsbreite bei 6 Untersuchungen unter gleichen Bedingungen (Leber)

Spezifische Aktivität

T	B
187	168
196	170
209	171
194	170
204	167

Bei Aufbewahrung bei -80° treten selbst nach fünf Tagen (auch nach einer Woche und länger) keine Veränderungen in der Fermentaktivität auf, die über die methodischen Schwankungsbreite hinausgehen.

Nach Aufbewahrung bei -10° und bei $+20^{\circ}$ zeigen sich schon nach einem Tag bei den meisten Organen Verminderungen der Fermentaktivitäten, die die methodische Schwankungsbreite weit überschreiten. Lediglich beim Herzmuskel findet man zunächst einen Anstieg, dem aber am 2.Tag auch der Abfall folgt. Um derartige Verluste zu vermeiden, haben wir die Gewebe möglichst bald auf $-78,5^{\circ}$ tiefgeköhlt und auch während der Untersuchung immer im Eisbad gehalten.

Untersuchungen über die spezifischen AOD-

Aktivitätszeiten menschlicher Organe

1. Leiche: B., H.; ♂; 57 J.

	mg Prot./ml Roextr. (T)	Prot.pro Test ein- gesetzt(%)	Enzym-Ein- heiten	Spez. Aktivi- tät = Enz.- Einh/mg Prot.
Herzmuskel	0,290 = 22,9	229	50	217
Niere	0,302 = 24,0	120	18	150
Leber	0,286 = 22,4	224	13	58
Milz	0,350 = 27,5	137,5	9	65
Schilddrüse	0,355 = 27,9	93	4	43
Gehirn	0,014 = 1,0	100	11	110
Nebenniere	0,205 = 16,2	108,4	11	101
Hypophyse	0,097 = 8,0	100	6	60
Brustmuskel	0,229 = 18,2	90	8	89
Prostata	0,165 = 13,3	67	3	20

2.Leiche: D., A.; ♀ ; 42 J.

	mg Prot./ml Rohextr. (T)	Prot.pro Test ein- gesetzt()	Enzym-Ein- heiten	Spez.Aktivi- tät = Enz.- Einh/mg Prot.
Herzmuskel	0,345 = 21,1	90,3	30	333
Niere	0,325 = 25,6	128	24	187,5
Leber	0,422 = 33,0	110	24	218
Pankreas	0,282 = 22,2	111,25	11	100
Lunge	0,287 = 22,8	114	5	44
Milz	0,286 = 22,6	113	6	53
Schilddrüse	0,412 = 32,2	107	12	112
Gehirn	0,112 = 9,4	94	11	117
Brustmuskel	0,325 = 25,6	85	15	177
Ovar	0,208 = 16,5	84	7	83
Uterus	0,164 = 13,1	131	12	92
Brustdrüse	0,160 = 13,0	130	11	85

3. Leiche: H., E.; ♂; 64 J.

	mg Prot./ml Rohextr. (T)	Prot. pro Test ein- gesetzt (f)	Enzym-Ein- heiten	Spez. Aktiv- ität = Enz.- Einh/mg Prot.
Herzmuskel	0,478 = 37,2	93,1	19 (D)	226
Niere	0,400 = 31,5	105	25	238
Leber	0,288 = 22,7	114	29	254
Pankreas	0,281 = 22,1	110	10	91
Lunge	0,307 = 24,0	120	8	67
Milz	0,410 = 32,1	107	6	56
Schilddrüse	0,326 = 25,7	128	9	70,3
Gehirn	0,145 = 11,8	118	19	161
Nebenniere	0,309 = 24,4	122	16	131
Brustmuskel	0,284 = 22,5	112,5	22	195
Testis	0,264 = 20,7	104	10	96

D = Differenzmethode

4. Leiche: E., E.; ♂; 28 J.

	mg Prot./ml Roextr. (T)	Prot. pro Test ein- gesetzt (%)	Enzym-Ein- heiten	Spez. Aktivi- tät = Enz.- Einh/mg Prot.
Herzmuskel	0,312 = 24,5	122,5	41	333
Niere	0,370 = 29,1	97	22	227
Leber	0,448 = 35,1	117	18	154
Pankreas	0,044 = 4,2	42	4	95
Lunge	0,224 = 17,9	89	3	34
Milz	0,359 = 28,7	95	5	53
Schilddrüse	0,320 = 24,5	122,5	6	48
Gehirn	0,065 = 5,6	56	8	143
Nebenniere	0,340 = 26,8	134	11	82
Hypophyse	0,085 = 77,5	72,5	6	82
Brustmuskel	0,279 = 22,1	77	11	143
Prostata	0,120 = 9,9	99	7	70,7
Thymus	0,070 = 6,1	61	6	98

5. Leiche: B., F.; ♂; 70 J.

	mg Prot./ml Roextr. (T)	Prot. pro Test ein- gesetzt (✓)	Enzym-Ein- heiten	Spez. Aktivität = Enz.- Einh/mg Prot.
Herzmuskel	0,357 = 27,9	140	33	236
Niere	0,311 = 13,1	120	14	177
Leber	0,430 = 34,7	116	12	103
Pankreas	0,268 = 21,1	106	4	38
Lunge	0,249 = 19,9	99	4	40,4
Milz	0,342 = 26,7	89	5	55
Schilddrüse	0,147 = 12,0	120	4	33
Gehirn	0,075 = 6,5	65	7	108
Nebenniere	0,376 = 29,5	98	10	102
Hypophyse	0,090 = 7,6	76	4	52
Brustmuskel	0,174 = 14,0	70	9	129

6. Leiche: Sch., J.; ♂; 45 J.

mg Protein/ml Rohextr.

Enzym-Ein-
heiten

Prot. pro Test
einges. (T) (B)

Spez. Aktivität=Enz.
Einh./mg Prot (B)

	(T)	(B)	(T)	(B)	(T)	(B)
Herzmuskel	0,332 = 26,1	0,155 = 25,6	187	185	29	333
Niere	0,351 = 27,6	0,165 = 27,2	928	91	15	163
Leber	0,408 = 32,1	0,180 = 29,7	1078	99	19	177
Pankreas	0,142 = 11,6	0,059 = 9,9	116	99	5	43
Lunge	0,290 = 22,9	0,225 = 37,1	76	124	6	78
Milz	0,260 = 20,6	0,215 = 35,5	64	116	8	125
Schilddrüse	0,265 = 21,0	0,137 = 22,8	105	114	8	76
Gehirn	0,088 = 7,5	0,055 = 9,0	75	90	13	173
Nebenniere	0,265 = 21,0	0,140 = 23,1	105	115	16	152
Hypophyse	0,168 = 13,7	0,116 = 19,0	137	190	14	102
Brustmuskel	0,237 = 18,9	0,102 = 16,5	95	82	22	232
Prostata	0,171 = 13,7	0,090 = 14,9	137,5	149	5	37
Testis	0,382 = 30,0	0,131 = 21,5	150	107	10	66

T = Trübung

B = Bluret

Nachfolgende Tabelle läßt die Verteilung der β -Oxy-
AcyI-Dehydrogenase in verschiedenen Geweben des mensch-
lichen Organismus klar erkennen

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	Mittel
Herzmuskel	217 ⁺⁾	333	226	333	236	333	280
Niere	150	187,5	238	227	117	163	180
Leber	58	218	254	154	103	177	161
Pankreas	-	100	91	95	38	43	73
Lunge	-	44	67	34	40,4	78	53
Milz	65	53	56	53	55	125	68
Schilddrüse	43	112	70,3	48	33	76	64
Gehirn	110	117	161	143	108	173	135
Nebenniere	101	-	131	82	102	152	114
Hypophyse	60	-	-	82	52	102	74
Brustmuskel	89	177	195	143	129	232	161
Prostata	20	0	-	70,7	-	37	42
Testis	-	0	96	-	-	66	81
Ovar	-	83	-	-	-	-	83
Uterus	-	92	-	-	-	-	92
Brustdrüse	-	85	-	-	-	-	85
Thymus	-	-	-	98	-	-	98

+) spez. Aktivität

Operationspräparate:

Patient: P., -; ♂; 24 J.

	mg Prot./ml Roextr. (T)	Prot.pro Test ein- gesetzt(%)	Enzym-Ein- heiten	Spez. Aktivi- tät = Enz.- Einh/mg Prot.
Niere	0,435 = 33,8	113	10	91
Hypernephrom	0,291 = 23,0	115	3	26

Patient: B., -; ♂; 43 J.

Niere	0,386 = 30,2	100	10	100
Nierenrinde	0,384 = 30,2	100	11	110
Nierenmark	0,291 = 23,0	115	8	65
Hypernephrom	0,285 = 22,5	112,5	7	62

Prostataadenome:

H., ;66 J.	0,151 = 12,3	123	8	65
Dr.D., 52 J.	0,201 = 16,1	161	9	56
A., J.; 78 J.	0,115 = 9,5	95	3	32
Sch.J; - J.	0,160 = 13,0	130	4	30,8

Wir haben auch versucht, die spez. Fermentaktivität einiger anderer Geschwülste (Carcinome) zu bestimmen.

Hierbei ist es aber sehr schwierig,

1. reines Geschwulstgewebe und

2. dieses in einem nicht nekrotischen Zustand zu erhalten.

Trotzdem hatten wir den Eindruck, daß die spezifische Fermentaktivität gegenüber normalen Vergleichsgewebe vermindert ist.

Untersuchungen an tierischen Organen (Kaninchen), mit denen wir Vorversuche anstellten, ergaben eine ähnliche Verteilung der OAD wie beim Menschen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

=====

1. Es wird ein Überblick über die Fortschritte auf dem Gebiet des Fettstoffwechsels gegeben, wobei auch die geschichtliche Entwicklung Erwähnung findet.
2. In verschiedenen menschliche Geweben wird die spezifische Aktivität der β -oxy-acyl-Dehydrogenase bestimmt.
3. Verwendung findet dabei ein optischer Test nach O. W a r b u r g, bei dem das Verschwinden des DPN-H verfolgt wird.
4. Die stärkste spezifische Aktivität hat die β -oxy-acyl-Dehydrogenase im Herzmuskel (279), dann folgen Niere (180), Muskulatur (160), Leber (160) und Gehirn (135).
5. Die geringste spezifische Aktivität zeigen Milz und Lunge.
6. Bei malignen Geschwülsten scheint die spezifische Aktivität der β -oxy-acyl-Dehydrogenase herabgesetzt zu sein.

VI. DISKUSSION

=====

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen über das Verhalten des Enzyms β -oxy-acyl-Dehydrogenase (OAD) in den verschiedenen Körpergeweben haben gezeigt, daß dieses Ferment nicht nur auf einige wenige Organe beschränkt ist, sondern im Organismus eine sehr weite Verbreitung besitzt.

O. Wieland, Reinwein u. Lynen (182) konnten ein anderes Ferment des FSC, die β -Keto-Thiolase in verschiedenen tierischen und menschlichen Geweben nachweisen, die dort eine der OAD vergleichbare Verteilung zeigt.

Im Fettgewebe wurde die OAD und auch die β -Keto-Thiolase in nicht unbeträchtlichen Konzentrationen gefunden (182). Bei der Maus und der jungen Ratte soll, nach den Untersuchungen einer ganzen Reihe von Autoren (183-187), das Fettgewebe bei der Fettsynthese sogar eine hervorragende Stellung einnehmen.

Angeichts der Tatsache, daß in den Fettzellen die Enzymsysteme, die zur Fettsäuresynthese nötig sind, nachgewiesen wurden, ist es nicht verwunderlich, daß gesteigerte Esslust und herabgesetzte körperliche Bewegung zu Fettansatz und auch zu Fettsucht führen können. Offenbar spielt hierbei auch ein lokaler Faktor eine Rolle; denn der Fettansatz erfolgt im Unterhautfettgewebe durchaus nicht gleichmäßig. Selbst transplantiertes Fettgewebe behält seine "lipophile Tendenz" (v. Bergmann) bei, wie der "Fettbauch" einer an eine andere Körperstelle verpflanzten Bauchhaut zeigt.

Wir sehen, daß grundsätzlich in allen Geweben (mit Ausnahme des Blutes 182 u.187) Fettsäuresynthesen und Fettsäureabbau möglich ist. Diese Prozesse sind also nicht nur auf die Leber beschränkt, wenngleich sie als größte Stoffwechseldrüse des tierischen Organismus quantitativ an der Spitze stehen dürfte. Ausserdem sind fast alle Fermente des Fettstoffwechsels zuerst in Lebergeweben nachgewiesen und daraus isoliert und zum Teil rein dargestellt worden (46, 49, 50, 53, 45, 57, 62, 63).

Obwohl die Leber für die Fette, anders als für die Kohlenhydrate, kein Speicherorgan darstellt, so spielt sie im Fettab- und -umbau doch eine umso größere Rolle. Einen groben Einblick in das Ausmaß der Fettverbrennung bekommen wir schon bei Betrachtung einer durch Hypoxämie geschädigten Leber. Wir sehen hier im histologischen Schnitt eine mittel- bis grobtrophige Fettinfiltration in die Leberzellen. Bei diesen Fett-Tröpfchen handelt es sich, wie man heute weiß, nicht um eine Fettphanerose, um eine Demaskierung und Lösung der im Protoplasma vorhandenen Lipoproteide, sondern um der Leberzelle zugeführtes und nicht verbranntes Fett.

In einem gewissen Gegensatz zu dem hohen Fermentgehalt an OAD und den anderen Fermenten des Fettstoffwechsels, wie auch des CoA (182), steht das Unvermögen der Leber, Ketonkörper in größerem Ausmaß zu verbrennen. Aus den Versuchen von B l i x e n k r o n e - M ø l l e r (141) an Leberschnitten und den Durchströmungsversuchen von S n a p p e r, G r ü n b a u m u. L e o n (143) geht deutlich hervor, daß die Leber, anders als die Niere und die Muskulatur, für den Endabbau der Ketonkörper nicht in Frage kommt. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die Versuche von W e i n h o u s e mit schwerem Kohlenstoff (114).

Aber besteht hier tatsächlich ein Widerspruch? Wie aus den Untersuchungen von H i m w i c h, G o l d - f a r b u W e l l e r (112) über den Ketonkörpergehalt

des arteriellen und venösen Leberblutes hervorgeht, wird die Leber als der Hauptentstehungsort der Ketonkörper angesehen; also muß in ihr auch ein beträchtlicher Fettsäureabbau stattfinden.

Das Unvermögen der Leber KK zu verbrennen beruht darauf, daß ihr der Rückholmechanismus fehlt, wie er in anderen Geweben in Form der Succinyl-CoA-Acetoacetat-Transferase vorhanden ist (153, 154).

Andere Autoren, die ihre Untersuchungen hauptsächlich an jungen Ratten und Mäusen anstellten, kamen zu dem Ergebnis, daß die Rolle der Leber im Vergleich zu anderen Geweben unbedeutend ist, daß sie also nicht als der hauptsächlichste Sitz der Lipogenese betrachtet werden kann (187-190). Allerdings wird zugegeben, daß schon zwischen Ratte und Maus ein Unterschied besteht, auch was das Alter betrifft, denn bei der älteren Ratte ist der Fettsäureumsatz in der Leber gesteigert.

Daneben ist die Leber für die Cholesterinsynthese sicher auch von großer Bedeutung. Nach Untersuchungen von B r a d y, C a r r a n u. Z u b i n (155-158) steigert das Acetoacetat die Cholesterinsynthese in der Leber; nach B u c h e r (173-176) kann sogar eine zellfreie Zubereitung aus Rattenleber, wenn ATP und DPM zugesetzt ist, Cholesterin aus Acetat synthetisieren. Bei näherer Betrachtung des Mechanismus der Stereoidsynthese, der von B a c k h a w a t, R o b i n s o n u. C o o n (159) am Auf- und Abbau der Isovaleriansäure untersucht wurde, sieht man, daß dieser Aufbau über C₅- und C₆-Kohlensäuren verläuft und daß hierbei Fermente wirksam sind, die auch am PSC teilnehmen. Die OAD ist hier allerdings nicht wirksam, aber die Beteiligung der Acyl-Dehydrase (48) und der Enoyl-Hydratase (160) ist erwiesen.

In wie weit die Verhältnisse der Leber, was die Steroidsynthese betrifft, auf die Nebenniere übertragen werden können, ist mir unbekannt. Jedoch verfügt die Nebenniere über eine nicht unbeträchtliche Menge an OAD.

Der Gehalt der Leber an OAD scheint von verschiedenen exogenen und endogenen Faktoren stark abzuhängen. Sowohl bei unsern eigenen Untersuchungen mit Menschenlebern, als auch bei vergleichenden Untersuchungen verschiedener Tierlebern (182) sieht man eine erhebliche Schwankungsbreite im Gehalt dieses Organes an OAD. Wir beobachteten z.B. Werte von 58-254 spez.F.E. Experimentelle Beweise für die Abhängigkeit der Aktivität der Fermente des FSC und auch des CoA von pathol.Zuständen wurden von O. W i e l a n d, R e i n w e i n u. L y n e n (182) bei alloxandiatetischen Ratten erbracht. Es wurde unter den Versuchsbedingungen bei allen Fermenten übereinstimmend eine Vermehrung ihrer Aktivität festgestellt, die stärkste Steigerung jedoch bei der OAD. Da im Diabetes der Umsatz hauptsächlich durch die Verbrennung von Fettsäuren bestritten wird, kann man hier von einer adaptiven Fermentbildung sprechen.

Sicher ist aber auch hierüber das letzte Wort noch nicht gesprochen. Gegenstand weiterer Untersuchungen muß es sein, ob nicht vielleicht die Ursache der vermehrten Fettsäureoxydation in einer prim.Störung der am Fettsäureabbau beteiligten Fermentsysteme zu suchen ist.

Ebenfalls einen Vorgang adaptiver Fermentbildung sehen wir bei der laktierenden weiblichen Brustdrüse. Aus Untersuchungen (182) an laktierenden Mammæ geht hervor, daß die Aktivität der OAD wie auch der β -ket²-acyl-Thiolase gegenüber dem Ruhezustand über das Doppelte zunimmt. Meine Werte, die von einer ruhenden weiblichen Brustdrüse stammen, stehen in guter Übereinstimmung mit den bei Tieren gefundenen Werten.

In vieler Hinsicht gilt das von der Leber Gesagte auch für die Niere. Auch sie besitzt einen hohen Gehalt an OAD, wie dies auch von anderen Autoren gefunden wurde. In guter Übereinstimmung damit stehen die Durchströmungsversuche an Tiernieren von S n a p p e r, G r ü n b a u m u. N e u b e r g (6), die feststellten, daß sowohl die

β -oxy-Buttersäure, als auch die Buttersäure in den Nieren in einem hohen Prozentsatz abgebaut werden. Acetonkörper entstehen dabei nie. Im Gegensatz zur Leber ist also die Niere in der Lage, auch die Endverbrennung der Acetessigsäure durchzuführen.

Auch im Gehirn finden sich beim Menschen nicht unbeachtliche Mengen an OAD. Im Gehirn tierischer Organismen ist die Aktivität dieses Fermentes offenbar relativ gering und außerdem von Art zu Art sehr großen Schwankungen unterworfen (182). - Bei dem hohen Lipoidgehalt des Nervengewebes taucht die Frage auf, ob die relativ geringe Konzentration dieses Fermentes für die gesamte Lipidsynthese in der Nervenzelle ausreichen würde.

Wie aus Untersuchungen von Fischler, Goldmann, Chaikoff u. Chevallier (191-193) hervorgeht, ist grundsätzlich jedes Organ zur Phosphatidsynthese befähigt. Genau wie bei der Fettsynthese ist nicht die Leber der einzige Ort, wo eine Synthese von Phosphatiden möglich ist; nach Faverger (194) soll sie sogar dabei eine untergeordnete Rolle spielen. Aussagen über den tatsächlichen Entstehungsort sind jedoch sehr schwierig, da im Experiment sehr bald nach der Synthese der Phosphatide Verschiebungen von einem Organ zum anderen auftreten (194).

Auf jeden Fall wurde von Dawson (75, 76) im Gehirn ein Ferment nachgewiesen, das den Einbau von Acyl-CoA-Derivaten in α -Glycerophosphorsäure fördert. Kornberg u. Pricer (74), konnten dieses Ferment in der Meerschweinchenleber nachweisen. Es fand sich ein Optimum bei C_{16} - C_{18} -Säuren. Die so entstehenden Phosphatidsäuren sind nach Kennedy (78, 79, 80) Zwischenprodukte in der Phosphatidsynthese. Durch Isotopenversuche bei Rattenlebermitochondrien konnte Kennedy zeigen, daß aus α -Glycerophosphorsäure und Cholin bei Gegenwart von ATP, CoA und Cystein Lecithin entsteht. Jedekind u. Weihhouse (81) testeten verschiedene Rattengewebe auf ihre Fähigkeit

1-C₁₄-palmitat in Lipide einzubauen und fanden höchste Aktivität in Niere, Herz, Milz und Leber. Daß die Phosphatide wahrscheinlich nicht die Vorstufe für die Triglyceride sind, wurde in Teil I schon besprochen und soll hier nur erwähnt werden. F a v e r g e r nimmt einen verschiedenen Entstehungsweg für Phosphatide und Triglyceride an (194).

Neuerdings soll nach K e n n e d y (195, 196) zwischen der Phosphatid- und Neutralfettsynthese doch ein Zusammenhang bestehen. Hierbei sollen mittels einer Phosphatase die Phosphatidsäuren zunächst einmal in d- α , β -Diglyceride hydrolysiert werden. Durch eine Umsetzung mit dem Cytidindiphosphat-Cholin bzw. -äthanolamin entstehen die Phosphatide Lecithin und Kephalin. Die die Reaktionen katalysierenden Fermente wurden in Rattenlebern aufgefunden.

Andererseits ist in Hühnerleber ein Ferment vorhanden, das d- α , β -Diglycerid mit Palmityl-CoA zu einem Triglycerid umsetzt (197).

Betrachten wir nun noch den Gehalt der quergestreiften Muskulatur im menschlichen Organismus an diesem Ferment, so finden wir im Herzmuskel eine sehr hohe Aktivität an β -oxy-acyl-Dehydrogenase, aber auch eine nicht unbeträchtliche Aktivität in der Skelettmuskulatur. Auch im tierischen Organismus wurden für das Herz hohe Fermentaktivitäten bestimmt (182). War es ja auch das Herz, in dem von S t e r n, C o o n, d e l C a m p i l l o u. O c h o a (51, 54, 64) Fermente des FSC, wie die Enoyl-Hydratase, die β -Oxy-Acyl-Dehydrase und die β -Keto-Acyl-Thiolase nachgewiesen, auf ihre Eigenschaften untersucht und z.T. auch angereichert und gereinigt wurden. Im Skelettmuskel der Ratte jedoch ist die Acyl-Dehydrase auffallend gering (182).

Dieser Befund an der Muskulatur, insbesondere des Herzens, ist insofern interessant, als im allgemeinen die Kohlenhydrate als die Hauptenergielieferanten der quergestreiften Muskulatur betrachtet werden. Untersuchungen

am isolierten Skelettmuskel haben jedoch gezeigt, daß der respiratorische Quotient nie 1,0 ist, wie das für eine reine Kohlenhydratverbrennung zu fordern wäre, sondern daß er immer deutlich unter 1,0 liegt. Es müssen also in der Muskulatur zu einem gewissen Prozentsatz auch Fette verbrannt werden können. B l i x e n - k r o n e - M ø l l e r (141) konnte mit Hilfe von Durchströmungsversuchen zeigen, daß 75% des Energiebedarfes der Skelettmuskulatur von Ketonkörpern gedeckt werden können. Bei Arbeit kann die Menge der verbrannten Ketonkörper auf das 4-5-fache gesteigert werden. Nach ihm und früheren Untersuchern (Krogh, Lindhard und Marsh) ist Muskelarbeit bei reiner Fettkost möglich, jedoch tritt schneller Ermüdung ein. Nach Durchströmungsversuchen von S n a p p e r u. G r ü n b a u m (7) an Hundeextremitäten und Kälberzungen wird die β -Oxy-Buttersäure in diesen Organen zu 45-75% bzw. 13-40% verbrannt. Hierbei entsteht kein Aceton.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen weisen darauf hin, daß zur Deckung des Energiebedarfes der quergestreiften Muskulatur in weit höherem Maße Fette herangezogen werden können als man bisher annahm.

Untersuchungen über die OAD-Aktivität bösartiger Geschwülste wurden von mir hauptsächlich an malignen Hypernephromen durchgeführt. Der gegenüber den beiden möglichen Ursprungsgeweben Nebenniere und Niere verminderte Fermentgehalt des malignen Hypernephroms könnte darauf hinweisen, daß in diesem Geschwulstgewebe die Fettverbrennung eingeschränkt ist. Es handelt sich allerdings hier um einen Einzelbefund. Weitere Untersuchungen von Carzinomgeweben, die hier nicht im einzelnen aufgeführt wurden, zeigten ebenfalls eine Verminderung der OAD gegenüber ihrem Muttergewebe. Diese Befunde könnten möglicherweise in Parallele gesetzt werden zu der Theorie W a r b u r g s, nach der in Geschwülsten der oxydative Stoffwechsel gegenüber den **anaeroben** Prozessen in den Hintergrund tritt.

Man muß hierbei aber auch bedenken, daß das Geschwulstgewebe des malignen Hypernephroms stark von Hämorrhagien durchsetzt ist und in ausgedehntem Maße zerfällt. Eine Tatsache, die die vergleichenden Fermentbestimmungen in Carzinomgewebe überhaupt sehr erschwert.

Ausgedehntere Untersuchungen an Prostataadenomen zeigten dagegen keine Unterschiede der OAD-Aktivität gegenüber der Norm. Offenbar liegt auch keine so weitgehende Stoffwechselstörung vor.

VII. L I T E R A T U R =====

- 1) KNOOP, F.; Beitr.z.chem.Physiol.u.Path.; 6, 150, 1904. -
- 2) EMBDEN, G.u.KABERLAH, F.: Beitr.z.chem.Physiol.u.Path.: 8, 121, 1906
- 3) EMBDEN, G.u.ENGEL, H.: Beitr.z.chem.Physiol.u.Path.: 11, 323, 1908
- 4) EMBDEN, G.; SALOMON, K.u.SCHMIDT, H.: Beitr.z.chem.Physiol.u.Path.: 8, 129, 1906
- 5) EMBDEN, G.u.MARX, A.: Beitr.z.chem.Physiol.u.Path.: 11, 318, 1908
- 6) SNAPPER, S.; GRÜNBAUM, A.u.NEUBERG, J.: Biochem.Ztschr.: 167, 100, 1926
- 7) SNAPPER, S.u.GRÜNBAUM, A.: Biochem.Ztschr.: 201, 464, 1928.
- 8) DAKIN, H.D.: J.Biol.Chem.: 4, 77, 1908
- 9) DAKIN, H.D.: J.Biol.Chem.: 4, 91, 1908
- 10) DAKIN, H.D.: The Oxydations and Reductions in the animal Body. London: Longmans, Green 1922
- 11) HURTLEY, W.H.: Quart.J.Med.: 9, 301, 1916
- 12) BUTTS, J.S.; CUTLER, C.H.; HALLMAN, L.u.DEUEL, H.J.: J.Biol.Chem.: 109, 597, 1935
- 13) DEUEL, H.J.; HALLMAN, L.F.; BUTTS, J.S.u.MURRAY, S.: J.Biol.Chem.: 116, 621, 1936
- 14) JOWETT, M.u.QUASTEL, J.H.: Biochem.J.: 29, 2181, 1935
- 15) JOWETT, M.u.QUASTEL, J.H.: Biochem.J.: 29, 2159, 1935
- 16) LELOIR, L.F.u.MUÑOZ, J.M.: Biochem.J.: 33, 734, 1939
- 17) BLIXENKRONE-MØLLER, N.: Ztsch.f.physiol.Chem.: 252, 117, 1938
- 18) BLIXENKRONE-MØLLER, N.: Ztsch.f.physiol.Chem.: 252, 137, 1938
- 19) STADIE, W.C.; ZAPP, J.A.u.LUKENS, F.D.W.: J.Biol.Chem.: 132, 423, 1940
- 20) EDSON, N.L.: Biochem.J.: 30, 1862, 1936
- 21) MAC KAY, E.N.; WICK, A.N.u.BARNUM, C.P.: J.Biol.Chem.: 136, 503, 1940
- 22) CLUTTERBUCK, P.W.u.RAPER, H.S.: Biochem.J.: 19, 385, 1925
- 23) PONSFORD, A.P.u.SMEDLEY-MAC LEAN, I.: Biochem.J.: 28, 892, 1934
- 24) SMEDLEY-MAC LEAN, I.u.PEARCE, M.S.B.: Biochem.J.: 28, 486, 1934
- 25) WITZEMAN, E.J.: J.Biol.Chem.: 107, 475, 1934

- 26) VERKADE, P. E. u. LEE, J. VAN DER: Ztschr. f. physiol. Chem.: 227, 213, 1934
- 27) MAC KAY, E. M.; BARNES, R. H.; CARNE, H. C. u. WICK, A. N.: J. Biol. Chem.: 135, 157, 1940
- 28) FRIEDMANN, E.: Biochem. Ztschr.: 55, 436, 1936
- 29) SWENSEN, M. E.; BARNES, R. H.; HEMINGWAY, A. u. NIER, A. O.: J. Biol. Chem.: 142, 47, 1942
- 30) WEINHOUSE, S.; MEDES, G. u. FLOYD, N.: Am. J. M. Sc.: 207, 812, 1944
- 31) NACHMANNSOHN, D. u. BERMAN, M.: J. Biol. Chem.: 165, 551, 1946
- 32) LIPMANN, F. u. KAPLAN, N. O.: J. Biol. Chem.: 162, 743, 1946
- 33) NOVELLI, G. D.: Physiologic. Rev.: 33, 525, 1953
- 34) LYNEN, F. u. REICHERT, E.: Angew. Chemie: 63, 47, 1951
- 35) LYNEN, F.; REICHERT, E. u. RUEFF, L.: Liebigs Ann. Chem.: 574, 1, 1951
- 36) JONES, M. E.; LIPMANN, F.; HILZ, H. u. LYNEN, F.: Ann. Chem. Soc.: 75, 3285, 1953
- 37) BEINERT, H.; GREEN, D. E.; HELE, P.; HIFT, H. u. VON KORFF, R. W.: J. Biol. Chem.: 203, 35, 1953
- 38) HELE, P.: J. Biol. Chem.: 206, 671, 1954
- 39) JONES, M. E.; BLACK, S.; FLYNN, R. M. u. LIPMANN, F.: Biochim. et Biophys. Acta: 12, 141, 1953
- 40) SEAMAN, G. R.: J. Am. Chem. Soc.: 76, 1712, 1954
- 41) OCHOA, S.: Sympos. sur la cycle tricarboxylique, II, Congrès international du Biochimie, Paris 1952; (s.a. 109)
- 42) BERMAN, R.; WILSON, J. B. u. NACHMANNSOHN, D.: Biochim. et Biophys. Acta: 12, 315, 1953
- 43) LYNEN, F. u. WIELAND, O.: Methods in Enzymology, Band I, S. 566. New York; Academic Press, 1955
- 44) LIPMANN, F.: J. Biolog. Chem.: 160, 173, 1945
- 45) LYNEN, F.; WESSELY, L.; WIELAND, O. u. RUEFF, L.: Angew. Chem. 64, 687, 1952
- 46) SEUBERT, W. u. LYNEN, F.: J. Am. Chem. Soc.: 75, 2787, 1953
- 47) LYNEN, F. u. POLONOVSKI, M.: Exposé Ann. Biochim. med.: 16, 31, 1954
- 48) LYNEN, F.: Ann. Rev. Biochem.: 24, 653-688, 1955
- 49) BEINERT, H. u. CRANE, F. L.: Federation Proc.: 13, 181, 1954
- 50) GREEN, D. E.; MII, S. u. MAHLER, H. R.: J. Biol. Chem.: 206, 1, 1953
- 51) STERN, J. R. u. DEL CAMPILLO, A.: J. Am. Chem. Soc.: 75, 2277, 1953
- 52) LYNEN, F.; DECKER, K. u. KNAPPE, J.: (Unveröffentl. Exp.; Zit. b. 48)
- 53) STERN, D. E.; RAW, J. u. DEL CAMPILLO, A.: Federation Proc.: 13, 304, 1954
- 54) STERN, J. R.; COON, M. H. u. DEL CAMPILLO, A.: J. Am. Chem. Soc.: 75, 1517, 1953

- 55) IEHNINGER, A.L.u.GREVILLE, G.D.: Biochim.et Biophys.Acta: 12,188,1953; (s.a.151)
- 56) LYNEN, F.u.WIELAND, O.: Biochem.Z. (Im Druck; Zit.b.48)
- 57) WAKIL, S.J.; GREEN, D.E.; MII, S.u.MAHLER, H.R.: J.Biol.Chem.: 207,631,1954
- 58) GOLDMAN, D.S.: J.Biol.Chem.: 208,345,1954
- 59) STADTMAN, E.R.; DOUDOROFF, M.u.LIPPMAN, F.: J.Biol.Chem.: 191,377,1951
- 60) BARKER, H.A.: In Phosphorus Metabolism, I, 204 (Mc Elroy, W.D. and Glass, B., Eds. Johns Hopkins Press, Baltimore, Md., 762 pp., 1951)
- 61) STERN, J.R.u.OCHOA, S.: J.Biol.Chem.: 179,491,1949
- 62) STERN, J.R.; COON, M.J.u.DEL CAMPILLO, A.: Nature: 171,28,1953
- 63) GREEN, D.E.; GOLDMAN, D.S.; MII, S.u.BEINERT, H.: J.Biol.Chem. 202,137,1953; (s.a.132)
- 64) LYNEN, F.; WESSELY, L.; DECKER, K.: Ann.Chem., Justus Liebigs; (Im Druck; zit.b.48)
- 65) LYNEN, F.u.OCHOA, S.: Biochim.et Biophys.Acta: 12,299,1953
- 66) LYNEN, F.: Nature; 174,962,1954
- 67) LYNEN, F.: Federation Proc.: 12,683,1953
- 68) LYNEN, F.; WESSELY, L.; DECKER, K.u.REINWEIN, D.: Biochem.Z. (Im Druck; zit.b.48)
- 69) OCHOA, S.: Advances in Enzymol: 15,183,1954
- 70) MAHLER, H.R.; WAKIL, S.J.u. BOCK, R.M.: J.Biol.Chem.: 204, 452,1953
- 71) KORNBERG, A.u.PRIGER, W.E.: J.Biol.Chem.: 204,329,1953
- 72) BURTON, K.: Biochem.J.(London): 59,44,1955
- 73) BEINERT, H.u.STANSLEY, P.J.: J.Biol.Chem.: 204,67,1953
- 74) KORNBERG, A.u.PRIGER, W.E.: J.Biol.Chem.: 204,345,1953
- 75) DAWSON, R.M.C.: Biochim.et Biophys.Acta: 14,374,1954
- 76) DAWSON, R.M.C.: Biochim.J.(London): 57,237,1954
- 77) LYNEN, F.: Harvey Lectures, Ser.: 48,210(1952/53)
- 78) KENNEDY, E.P.: J.Biol.Chem.: 201,399,1953
- 79) KENNEDY, E.P.: J.Biol.Chem.: 209,525,1954
- 80) KENNEDY, E.P.: Federation Proc.: 13,241,1954
- 81) JEDSIKIN, L.A.u.WEINHOUSE, S.: Arch.Biochem.and Biophys. 50,134,1954
- 82) GIDIZ, L.J.u.KARNOWSKY, M.L.: J.Biol.Chem.: 206,229,1954
- 83) BORGSTRÖM, B.: Arch.Biochem.and Biophys.: 49,268,1954
- 84) BORGSTRÖM, B.: Arch.Biochem.and Biophys.: 13,491,1954
- 85) HANDLER, P.u.STEWART, B.B.: Federation Proc.: 13,224,1954

- 86) BRADY, R.O.u.STADTMAN, E.R.: Federation Proc.: 13, 186, 1954
- 87) LYNEN, F.: Liebigs Ann.: 552, 270, 1942
- 88) WIELAND, H.u.ROSENTHAL, C.: Liebigs Ann.: 554, 241, 1943
- 89) BREUTSCH, F.L.: Science: 97, 490, 1943
- 90) KREBS, H.A.: Harvey.Lect.: 44, 165, 1948/49
- 91) BLOCK, K.: Physiol.Rev.: 27, 574, 1947
- 92) MARTIUS, C.u.LYNEN, F.: Adv.Enzymol.: 10, 167, 1950
- 93) MARTIUS, C.u.KNOOP, F.: Z.Physiol.Chem.: 246, 1937
- 94) MARTIUS, C.: Z.Physiol.Chem.: 247, 104, 1937
- 95) MARTIUS, C.: Z.Physiol.Chem.: 257, 29, 1938
- 96) MARTIUS, C.u.LEONHARDT, H.: Z.Physiol.Chem.: 278, 208, 1943
- 97) MARTIUS, C.u.SCHORRE, G.: Ann.d.Chem.: 570, 140, 143, 1950
- 98) KAUFMAN, S.; GILVARG, Ch.; CORI, O.u.OCHOA, S.: J.Biol.Chem.: 203, 869, 1953
- 99) HIFT, H.; QUELLET, L.; LITTLEFIELD, J.W.u.SANADI, D.R.: J.biol.Chem.: 204, 565, 1953
- 100) KAUFMAN, S.u.ALIVISATOS, S.G.A.: Federation Proc.: 13, 239, 1954
- 101) KAUFMAN, S.u.ALIVISATOS, S.G.A.: J.Am.Chem.Soc.: 76, 2279, 1954
- 102) SANADI, D.R.; GIBSON, D.M.; AYENGAR, P.u.QUELLET, L.: Biochim. et Biophys.Acta: 13, 146, 1954
- 103) AYENGAR, P.; GIBSON, D.M.u.SANADI, D.R.: Biochim. et Biophys. Acta: 13, 309, 1954
- 104) SANADI, D.R.; GIBSON, D.M.u.AYENGAR, P.: Biochim. et Biophys. Acta: 14, 434, 1954
- 105) SANADI, D.R.u.AYENGAR, P.: Federation Proc.: 13, 287, 1954
- 106) GIBSON, D.M.: Federation Proc.: 13, 217, 1954
- 107) OCHOA, S.; STERN, J.R.u.SCHNEIDER, M.C.: J.Biol.Chem.: 193, 691, 1951
- 108) KORKES, S.; DEL CAMPILLO, A.; GUNSALUS, J., C.u.OCHOA, S.: J.Biol.Chem.: 193, 721, 1951
- 109) OCHOA, S.: Sympos.sur le cycle tricarboxylique II. Congrès international des Biochimie, Paris 1952 (s.a.41)
- 110) REED, L.J.: Physiolg.Rev.: 33, 544, 1953
- 111) WOOD, H.G.: Physiolg.Rev.: 26, 198, 1946
- 112) HIMWICH, H.E.; GOLDFARB, W.; WELLER, A.: J.Biol.Chem.: 193, 337, 1931
- 113) GOLDFARB, W.u.HIMWICH, H.E.: J.Biol.Chem.: 101, 441, 1953
- 114) MEDES, G.; WEINHOUSE, S.; FLOYD, N.F.: J.Biol.Chem.: 157, 751, 1945
- 115) FISCHLER, F.u.KOSSOW, H.: Deutsches Archiv für klin. Medizin: 111, 479, 1913

- 116) LEITES, S.u. ODINOW, A.: Biochem. Ztschr.: 286, 93, 1936
- 117) CHAIKOFF, I. L. u. SOSKIN, S.: Am. J. Physiol.: 87, 58, 1928
- 118) MIRSKY, I. A.: Am. J. Physiol.: 115, 424, 1936
- 119) COHEN, P. P.: J. Biol. Chem.: 119, 333, 1937
- 120) EDSON, N. L.: Biochem. J.: 29, 2082, 1935
- 121) EDSON, N. L.: Biochem. J.: 29, 2498, 1935
- 122) RAPER, H. S. u. SMITH, E. C.: J. Physiol.: 62, 17, 1926
- 123) EMBDEN, G. u. LATTES, L.: Beitr. z. Chem. Physiol. u. Path.: 11, 327, 1908
- 124) STADIE, W. C.; ZAPP, J. A.; LUKENS, F. D. W.: J. Biol. Chem.: 137, 75, 1941
- 125) STADIE, W. C.: Harvey Lect.: 37, 129, 1941/42
- 126) LEHNINGER, A. L.: Ann. Rev. Biochem.: 18, 191, 1949
- 127) GURIN, S.; DELLUVA, A. M.; WILSON, D. W.: J. Biol. Chem.: 171, 101, 1947
- 128) DECKER, K. u. LYNEN, F.: Unveröffentlicht (zit. b. 48)
- 129) MAHLER, H. R.: Federation Proc.: 12, 694, 1953
- 130) GERGELY, J.; HELE, P. u. RAMAKRISHNAN, C. V.: J. Biol. Chem.: 198, 323, 1952
- 131) KAUFMAN, S.: in Phosphorus-Metabolism, I, 370 (Mc Elroy, W. D. and Glass, B., Eds. Johns Hopkins Press, Baltimore, Md., 762 pp., 1951) (s. a. 154)
- 132) GREEN, D. E.; GOLDMAN, D. S.; MILL, S. u. BEINERT, H.: J. Biol. Chem.: 202, 137, 1953 (s. a. 63)
- 133) CORI, G. T.: The Harvey Lectures, Ser. XLVIII, Academic Press Inc. Publishers, New York, 1944, S. 145
- 134) FROHMANN, C. S.; ORTEN, J. M. u. SMITH, A. H.: J. Biol. Chem.: 193, 803, 1951
- 135) SARTORIUS, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med.: 59, 337, 1953
- 136) STEINBORN, K.: Klin. Wschr.: 633, 1953
- 137) LEHNINGER, A. L.: J. Biol. Chem.: 164, 291, 1946
- 138) RECKNAGEL, R. O. u. POTTER, V. R.: J. Biol. Chem.: 191, 263, 1951
- 139) FRIEDEMANN, T. E.: J. Biol. Chem.: 116, 133, 1936
- 140) DYE, J. A. u. CHIDSEY, J. L.: Am. J. Physiol.: 127, 745, 1939
- 141) BLIXENKRONE-MØLLER, N.: Ztschr. physiol. Chem.: 253, 261, 1938
- 142) EDSON, N. L. u. LELOIR, L. F.: Biochem. J.: 30, 2023, 1936
- 143) SNAPPER, J.; GRÜNBAUM, A.; LEON, M. de: Biochem. Ztschr.: 201, 473, 1928
- 144) BARNES, R. H.; DRURY, D. R.; GREELEY, P. O. u. WICK, A. N.: Am. J. Physiol.: 130, 144, 1940
- 145) WICK, A. N. u. DRURY, D. R.: J. Biol. Chem.: 138, 129, 1941

- 146) MIRSKY, I.A.u.BROH-KAHN, R.H.: Am.J.Physiol.: 122, 542, 1938
- 147) WATERS, E.T.; PLETCHER, J.P.u.MIRSKY, I.A.: Am.J.Physiol.: 122, 542, 1938
- 148) KREBS, H.A.: The Harvey Lectuers, Ser.XLIV, Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois. S.165
- 149) LAWRENCE, R.D.: Lancet: 1937, II, 286 (Zit.b.147)
- 150) HELMREICH, E.; GOLDSCHMIDT, S.; LAMPRECHT, W.u.RITZL, F.: Ztschr.Physiolog.Chem.: 292, 184, 1953
- 151) LEHNINGER, A.L.u.GREVILLE, G.D.: Biochim.et Biophys. Acta: 12, 188, 1953; (s.a.55)
- 152) FRANK, E.: Pathologie des Kohlenhydrat-Stoffwechsels, S.152, Basel, Benno Schwabe & Co., 1949
- 153) GREEN, D.E.u.BEINERT, H.: In Phosphorus Metabolism. Bd.I, S.330-343 (W.D.Mc Elroy u.B.Glass) Baltimore Md., John Hopkins Press 1951
- 154) KAUFMANN, S.: In Phosphorus Metabolism. Bd.I, S.370-373 (W.D.Mc Elroy u.B.Glass) Baltimore Md., John Hopkins Press 1951; (s.a.131)
- 155) BRADY, R.O.u.GURIN, S.: J.Biol.Chem., 189, 371 (1951)
- 156) CURRAN, G.L.: J.Biol.Chem., 191, 775, (1951)
- 157) ZABIN, J.u.BLOCH, K.: J.Biol.Chem., 192, 261, (1951)
- 158) COON, M.J.: J.Biol.Chem.: 187, 71, 1950
- 159) BACKHAWAT, B.K.; ROBINSON, W.G.u.COON, M.J.: J.Am.Chem. Soc.: 76, 3098, 1954
- 160) ROBINSON, W.G.; BACKHAWAT, B.K.u.COON, M.J.: Federation Proc.: 13, 281, 1954
- 161) LARDY, H.A.u.PEANASKY, R.: Physiolog.Rev.: 33, 560, 1953
- 162) CUNNISON, E.F.u.PENNINGTON, R.J.: Biochem.J. (London) 57, 685, 1954
- 163) RUDNEY, H.: J.Am.Chem.Soc.: 76, 2595, 1954
- 164) RUZICKA, L.: Experientia: 9, 357, 1953
- 165) BONNER, J.u.ARREGUIN, B.: Arch.Biochem.: 21, 109, 1949
- 166) BLOCH, K.: Harvey Lectures, Ser.: 48, 68, 1952/53
- 167) CORNFORTH, J.W.; HUNTER, G.D.u.POPJAK, G.: Arch.Biochem. and Biophys.: 42, 482, 1953
- 168) CORNFORTH, J.W.; HUNTER, G.D.u.POPJAK, G.: Biochem.J. (London): 54, 590, 1953
- 169) CORNFORTH, J.W.; HUNTER, G.D.u.POPJAK, G.: Biochem.J. (London): 54, 597, 1953
- 170) DAUBEN, W.G.u.TAKEMURA, K.H.: J.Am.Chem.Soc.: 75, 6302, 1953
- 171) CORNFORTH, J.W.u.POPJAK, G.: Biochem.J. (London): 58, 403, 1954
- 172) GROB, E.C.u.BÜTLER, R.: Experientia, 10, 250, 1954

- 173) BUCHER, N.: J. Am. Chem. Soc.: 75, 498, 1953
- 174) FRANTZ, I. D. G. u. BUCHER, N. L. R.: J. Biol. Chem. 206, 471, 1954
- 175) MIGICOVSKY, B. B. u. GRAUBERG, D. M.: Biochem. et. Biophys. Acta: 13, 135, 1954
- 176) BUCHER, N. L. R.; GROVER, J. W. u. KINGSTON, R.: Federation Proc.: 13, 19, 1954
- 177) KLEIN, H. P. u. LIPMANN, F.: J. Biol. Chem.: 203, 95, 1953
- 178) KLEIN, H. P. u. LIPMANN, F.: J. Biol. Chem.: 203, 101, 1953
- 179) KLOSTERMANN, H. J. u. SMITH, F.: J. Am. Chem. Soc.: 76, 1229, 1954
- 180) ADAMS, R. u. VAN DUUREN, B. L.: J. Am. Chem. Soc.: 75, 2377, 1953
- 181) Methods in Enzymology. Vol. III., S. 126, 127
- 182) WIELAND, O.; REINWEIN, D. u. LYNEN, F.: Die Verteilung der Enzyme des Fettsäurezyklus im tierischen und menschlichen Organismus. Biochemical Problems of Lipids (Proceedings of the second International Conference held at the University of Ghent 27-30 July, 1955)
- 183) SHAPIRO, B. u. WERTHEIMER, L.: J. Biol. Chem.: 173, 725, 1948
- 184) HAUSBERGER, F. X.; MILSTEIN, S. W. u. RUTMAN, R. J.: J. Biol. Chem.: 208, 431, 1954
- 185) FAVARGER, P. u. GERLACH, J.: Helv. Physiolog. Acta: 12, C 15-17, 1954
- 186) ROSE, G.; STERN, J. U. SHAPIRO, B.: The Israel Medical J. 12, 187, 1953
- 187) FAVARGER, B. u. GERLACH, J.: Helv. Physiolog. Acta: 13, 96, 1955
- 188) BARRETT, H. M.; BEST, C. H. u. RIDAULT, J. H.: J. Physiol.: 93, 367, 1938
- 189) LONGMECKER, H. E.: Biol. Symposia: 5, 99, 1941
- 190) MAC HENRY, E. W. u. CORNETT, M. L.: Vitamins and Hormones: 2, 1, 1954
- 191) FISCHLER, M. C.; ENTENMAN, C.; MONTGOMERY, M. L. u. CHAIKOFF, I. L.: J. Biol. Chem. 150, 47, 1953
- 192) GOLDMANN, D. S.; CHAIKOFF, I. L.; REINHARDT, W. O.; ENTENMAN, C. u. DAUBEN, W. G.: J. Biol. Chem.: 184, 727, 1950
- 193) CHEVALLIER, A. u. SCHEIDER, R.: C. d. Soc. Biol.: 146, 1138, 1952
- 194) FAVARGER, P. u. HANDWERCK, V.: Biochemical problems of Lipids. Proceedings of Second International Conference held at the University of Ghent 27-30, July, 1955
- 195) KENNEDY, E. P. u. WEISS, S. B.: J. Am. Chem. Soc. 77, 250, 1956
- 196) WEISS, S. B. u. KENNEDY, E. P.: Federation Proc. 15, 381, 1956
- 197) WEISS, S. B. u. KENNEDY, E. P.: J. Am. Chem. Soc. 78, 3550, 1956.

LEBENS LAUF

=====

Am 8. Februar 1931 wurde ich als Sohn des damaligen Hauptmanns Georg Hilschmann und seiner Ehefrau Karoline, geb. Kütt, zu Nürnberg geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1937-1941 in München und trat dann anschließend in das Alte Realgymnasium in München ein. 1944 besuchte ich vorübergehend die Oberrealschulen in Bad Tölz und Neustadt/Aisch. Ab 1945 war ich Schüler der Ohm-Oberrealschule in Erlangen, wo ich am 14. Juli 1949 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1949/50 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität Erlangen. Das Physikum bestand ich am 24. April 1952, ebenfalls in Erlangen. Im Winter 1952 setzte ich mein klinisches Studium an der Universität München fort, wo ich am 27. Juli 1955 das medizinische Staatsexamen bestand. Vom 1. Dezember 1955 - 31. Dezember 1956 war ich Volontärassistent bei Herrn Prof. Dr. L. Singer, Direktor des städtischen Krankenhauses München-Schwabing.

Seit dem 1. Januar 1957 befinde ich mich als Pflichtassistent an der II. medizinischen Universitätsklinik München, Direktor Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel.

Am Ende dieser Arbeit möchte ich Herrn Priv.Doz.
Dr.O.Wieland, der mir in überaus freundlicher
Weise jederzeit mit Rat und Tat beistand, meinen
besten Dank aussprechen. Er hat am Gelingen
dieser Arbeit großen Anteil.



